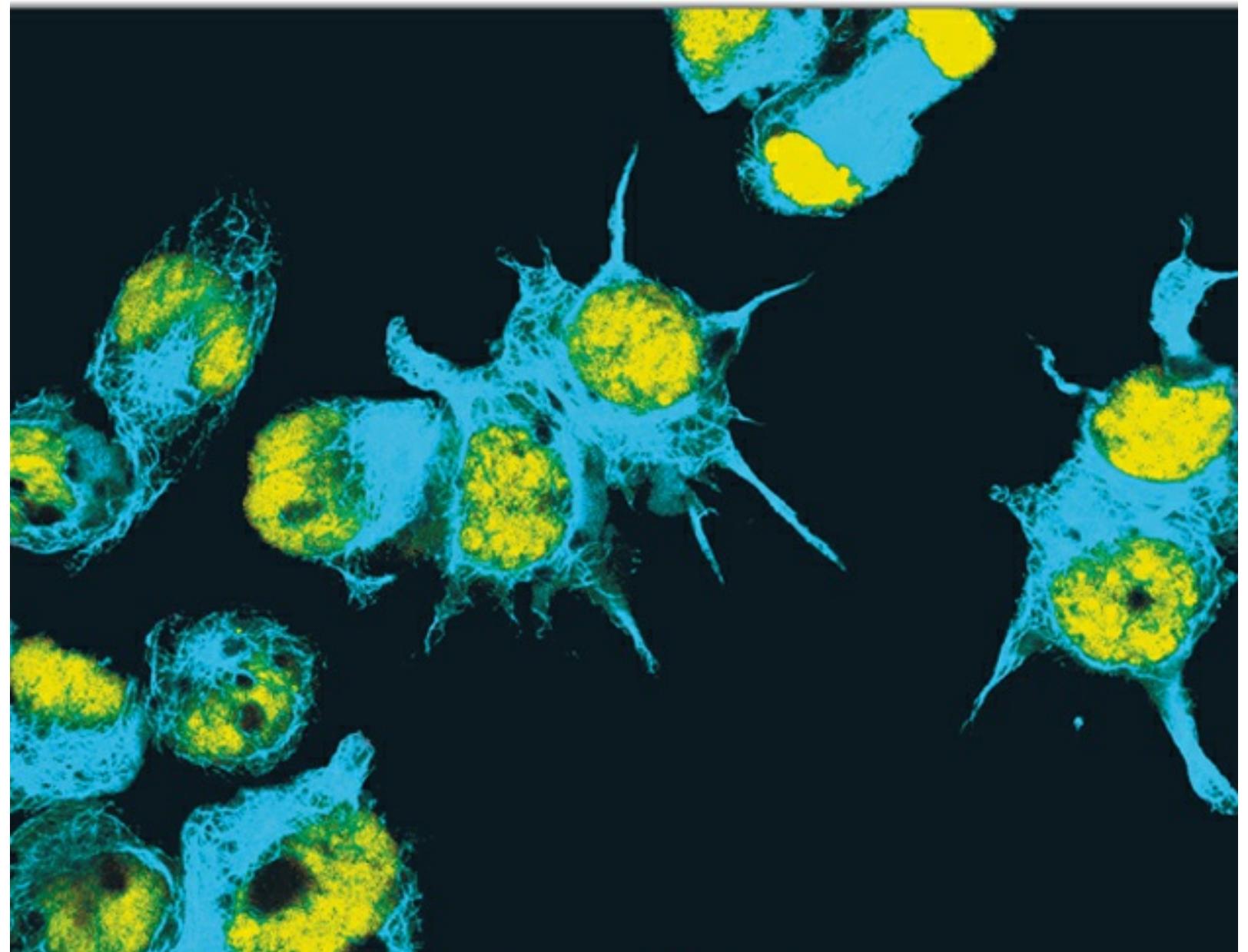


Student **CONSULT**
WWW.STUDENTCONSULT.COM.BR



RANG & DALE
Farmacologia

TRADUÇÃO DA 8ª EDIÇÃO

H. P. Rang, J. M. Ritter,
R. J. Flower, G. Henderson

ELSEVIER

Rang & Dale: Farmacologia

OITAVA EDIÇÃO

H.P. Rang, MB BS MA DPhil Hon FBPharmacolS FMedSci FRS

Emeritus Professor of Pharmacology, University College London, London, UK

J.M. Ritter, DPhil FRCP FBPharmacolS FMedSci

Emeritus Professor of Clinical Pharmacology, King's College London, and Medical Research Director, Quintiles, London, UK

R.J. Flower, PhD DSc FBPharmacolS FMedSci FRS

Professor, Biochemical Pharmacology, The William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

G. Henderson, BSc PhD FBPharmacolS FSB

Professor of Pharmacology, University of Bristol, Bristol, UK

ELSEVIER

Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Tradução e Revisão Científica

Prefácio à Oitava Edição de Farmacologia de Rang e Dale

Seção 1: Princípios gerais

Capítulo 1: O que é farmacologia?

Considerações gerais

O que é um fármaco?

Origens e antecedentes

Farmacologia nos séculos XX e XXI

Capítulo 2: Como agem os fármacos: princípios gerais

Considerações gerais

Introdução

Alvos proteicos para ligação de fármacos

Dessensibilização e tolerância

Aspectos quantitativos das interações fármaco-receptor

Natureza dos efeitos farmacológicos

Capítulo 3: Como agem os fármacos: aspectos moleculares

Considerações gerais

Alvos para a ação de fármacos

Proteínas receptoras

Canais iônicos como alvos de fármacos

Controle da expressão de receptores

Receptores e doenças

Capítulo 4: Mecanismos de ação dos fármacos: aspectos celulares – excitação, contração e secreção

Considerações gerais

Regulação do cálcio intracelular

Excitação

Contração muscular

Liberação de mediadores químicos

Transporte epitelial de íons

Capítulo 5: Proliferação, apoptose, reparo e regeneração celular

Considerações gerais

Proliferação celular

Angiogênese

Apoptose e remoção celular

Implicações fisiopatológicas

Perspectivas terapêuticas

Capítulo 6: Mecanismos celulares: defesa do hospedeiro

Considerações gerais

Introdução

A resposta imune inata

Resposta imune adaptativa

Respostas sistêmicas na inflamação

Capítulo 7: Métodos e medidas em farmacologia

Considerações gerais

Ensaio biológico

Modelos animais de doenças

Estudos farmacológicos em humanos

Ensaio clínico

Capítulo 8: Absorção e distribuição de fármacos

Considerações gerais

Introdução

Processos físicos envolvidos na translocação das moléculas do fármaco

Absorção de fármacos e vias de administração

Distribuição dos fármacos no organismo

Sistemas especiais de liberação de fármacos

Capítulo 9: Metabolismo e eliminação de fármacos

Considerações gerais

Introdução

Metabolismo dos fármacos

Eliminação de fármacos e seus metabólitos

Capítulo 10: Farmacocinética

Considerações gerais

Introdução: definição e aplicações da farmacocinética

A eliminação dos fármacos expressa através da depuração

Modelo de compartimento único

Modelos cinéticos mais complexos

Farmacocinética populacional

Limitações da farmacocinética

Capítulo 11: Variação individual, farmacogenômica e medicina personalizada

Considerações gerais

Introdução

Fatores epidemiológicos e variação interindividual da resposta a fármacos

Variação genética na resposta a fármacos

Fármacos terapêuticos e testes farmacogenômicos clinicamente disponíveis

Conclusões

Seção 2: Mediadores químicos

Capítulo 12: Mediadores químicos e o sistema nervoso autônomo

Considerações gerais

Aspectos históricos

O Sistema nervoso autônomo

Alguns princípios gerais da transmissão química

Etapas básicas da transmissão neuroquímica: locais de ação dos fármacos

Capítulo 13: Transmissão colinérgica

Considerações gerais

Ações muscarínicas e nicotínicas da acetilcolina

Receptores da acetilcolina

Fisiologia da transmissão colinérgica

Efeitos de fármacos sobre a transmissão colinérgica

Capítulo 14: Transmissão noradrenérgica

Considerações gerais

Catecolaminas

Classificação dos receptores adrenérgicos

Fisiologia da transmissão noradrenérgica

Fármacos que agem sobre a transmissão noradrenérgica

Capítulo 15: 5-Hidroxitriptamina e a farmacologia da enxaqueca

Considerações gerais

5-hidroxitriptamina

Enxaqueca e outras condições clínicas com envolvimento da 5-ht

Capítulo 16: Purinas

Considerações gerais

Introdução

Receptores purinérgicos

Adenosina como mediador

ADP como mediador

ATP como mediador

Perspectivas futuras

Capítulo 17: Hormônios locais 1: histaminas e lipídeos biologicamente ativos

Considerações gerais

Introdução

O que é um “mediador”?

Histamina

Eicosanoides

Leucotrienos

Lipoxinas e resolvinas

Fator de ativação das plaquetas

Considerações finais

Capítulo 18: Hormônios locais 2: peptídeos e proteínas

Considerações gerais

Introdução

Princípios gerais da farmacologia das proteínas e dos peptídeos

Biossíntese e regulação dos peptídeos

Bradicinina

Neuropeptídeos

Citocinas

Proteínas e PEPTÍDEOS que infrarregulam a inflamação

Capítulo 19: Canabinoides

Considerações gerais

Canabinoides derivados de plantas e seus efeitos farmacológicos

Receptores canabinoides

Endocanabinoides

Canabinoides sintéticos

Aplicações clínicas

Capítulo 20: Óxido nítrico e mediadores relacionados

Considerações gerais

Introdução

Biossíntese do óxido nítrico e o seu controle

Degradação e transporte do óxido nítrico

Efeitos do óxido nítrico

Aspectos terapêuticos

Condições clínicas em que o óxido nítrico pode ser relevante

Mediadores relacionados

Seção 3: Fármacos que afetam os grandes sistemas de órgãos

Capítulo 21: O coração

Considerações gerais

Introdução

Fisiologia da função cardíaca

Controle autônomo do coração

Peptídeos natriuréticos cardíacos

Cardiopatias isquêmicas

Fármacos que afetam a função cardíaca

Capítulo 22: O sistema vascular

Considerações gerais

Introdução

Estrutura e função do sistema vascular

Controle do tônus da musculatura lisa vascular

Fármacos vasoativos

Usos clínicos dos fármacos vasoativos

Capítulo 23: Aterosclerose e metabolismo de lipoproteínas

Considerações gerais

Introdução

Aterogênese

Transporte de lipoproteínas

Prevenção da doença ateromatosa

Fármacos redutores de lipídeos

Capítulo 24: Hemostasia e trombose

Considerações gerais

Introdução

Coagulação sanguínea

Fármacos que atuam na cascata da coagulação

Adesão e ativação de plaquetas

Fibrinólise (trombólise)

Capítulo 25: Sistema hematopoético e tratamento da anemia

Considerações gerais

Introdução

Sistema hematopoético

Tipos de anemia

Agentes hematínicos

Fatores de crescimento hematopoéticos

Anemia hemolítica

Capítulo 26: Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores

Considerações gerais

Inibidores da ciclo-oxigenase

Fármacos antirreumáticos

Fármacos anticitocinas e outros biofármacos

Fármacos usados na gota

Antagonistas da histamina

Possíveis avanços futuros

Capítulo 27: Pele

Considerações gerais

Introdução

Estrutura da pele

Doenças comuns da pele

Fármacos que atuam na pele

Principais fármacos usados em doenças da pele

Agentes que atuam por outros mecanismos

Notas de conclusão

Capítulo 28: Sistema respiratório

Considerações gerais

Fisiologia da respiração

Doença pulmonar e seu tratamento

Capítulo 29: O rim e o sistema urinário

Considerações gerais

Introdução

Visão geral da função renal

Estrutura e função do néfron

Fármacos que atuam sobre o rim

Fármacos que alteram o pH da urina

Fármacos que alteram a eliminação de moléculas orgânicas

Fármacos usados na insuficiência renal

Fármacos usados em distúrbios do trato urinário

Capítulo 30: Trato gastrointestinal

Considerações gerais

Inervação e hormônios do trato gastrointestinal

Secreção gástrica

Vômito

Motilidade do trato gastrointestinal

Fármacos para doença intestinal crônica

Fármacos que afetam o sistema biliar

Rumos futuros

Capítulo 31: O controle da glicemia e o tratamento farmacológico do diabetes melito

Considerações gerais

Introdução

Controle da glicemia

Hormônios das ilhotas pancreáticas

Diabetes melito

Capítulo 32: Obesidade

Considerações gerais

Introdução

Obesidade como um problema de saúde

Mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico

Fisiopatologia da obesidade humana

Enfoques farmacológicos do problema da obesidade

Novos enfoques da terapia da obesidade

Capítulo 33: A hipófise e o córtex suprarrenal

Considerações gerais

Aglândula hipófise

O córtex da suprarrenal

Novas diretrizes no tratamento com glicocorticoides

Capítulo 34: A tireoide

Considerações gerais

Síntese, armazenamento e secreção dos hormônios da tireoide

Regulação da função tireoidiana

Ações dos hormônios tireoidianos

Transporte e metabolismo dos hormônios tireoidianos

Anomalias da função tireoidiana

Fármacos usados em doenças da tireoide

Capítulo 35: O sistema reprodutor

Considerações gerais

Introdução

Controle endócrino da reprodução

Fármacos que afetam a função reprodutora

Fármacos utilizados para contracepção

O útero

Disfunção erétil

Capítulo 36: Metabolismo ósseo

Considerações gerais

Introdução

Estrutura e composição ósseas

Remodelagem óssea

Doenças ósseas

Fármacos utilizados no tratamento de doenças ósseas

Novas terapias potenciais

Seção 4: O sistema nervoso

Capítulo 37: Transmissão química e ação de fármacos no sistema nervoso central

Considerações gerais

Introdução

Sinalização química no sistema nervoso

Alvos para a ação dos fármacos

Ação de fármacos no sistema nervoso central

Classificação dos fármacos psicotrópicos

Capítulo 38: Aminoácidos transmissores

Considerações gerais

Aminoácidos excitatórios

Glutamato

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

Glicina

Observações finais

Capítulo 39: Outros transmissores e moduladores

Considerações gerais

Introdução

Norepinefrina

Dopamina

5-Hidroxitriptamina

Acetilcolina

Purinas

Histamina

Outros mediadores do SNC

Uma mensagem final

Capítulo 40: Doenças neurodegenerativas

Considerações gerais

Erros no dobramento (misfolding) e agregação proteicos nas doenças neurodegenerativas crônicas

Mecanismos da morte neuronal

Lesão cerebral isquêmica

Doença de alzheimer

Doença de parkinson

Doença de huntington

Doenças neurodegenerativas por príons

Capítulo 41: Agentes anestésicos gerais

Considerações gerais

Introdução

Mecanismo de ação dos fármacos anestésicos

Agentes anestésicos intravenosos

Anestésicos inalatórios

Anestésicos inalatórios individuais

Anestesia equilibrada

Capítulo 42: Fármacos analgésicos

Considerações gerais

Mecanismos neurais de dor

Fármacos analgésicos

Visões atuais

Capítulo 43: Anestésicos locais e outros fármacos que afetam os canais de sódio

Considerações gerais

Anestésicos locais

Outros fármacos que afetam os canais de sódio

Capítulo 44: Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

Considerações gerais

A natureza da ansiedade e o seu tratamento

Medida da atividade ansiolítica

Fármacos usados para tratar a ansiedade

Fármacos utilizados para tratar a insônia (fármacos hipnóticos)

Capítulo 45: Fármacos antiepilépticos

Considerações gerais

Introdução

Natureza da epilepsia

Fármacos antiepilépticos

Espasmo muscular e relaxantes musculares

Capítulo 46: Fármacos antipsicóticos

Considerações gerais

Introdução

A natureza da esquizofrenia

Fármacos antipsicóticos

Desenvolvimentos futuros

Capítulo 47: Fármacos antidepressivos

Considerações gerais

Natureza da depressão

Teorias sobre a depressão

Fármacos antidepressivos

Terapias de estimulação cerebral

Eficácia clínica dos tratamentos com antidepressivos

Outras utilizações clínicas para os antidepressivos

Tratamento com fármacos para distúrbio bipolar

Capítulo 48: Estimulantes do sistema nervoso central e fármacos psicomiméticos

Considerações gerais

Estimulantes psicomotores

Fármacos psicomiméticos

Capítulo 49: Hábito, dependência e uso abusivo de drogas

Considerações gerais

Uso e uso abusivo de substâncias

Nicotina e tabaco

Etanol

Seção 5: Fármacos usados no tratamento das infecções e do câncer

Capítulo 50: Princípios básicos da quimioterapia antimicrobiana

Considerações gerais

A base molecular da quimioterapia

Resistência aos fármacos antibacterianos

Capítulo 51: Fármacos antibacterianos

Considerações gerais

Introdução

Agentes antibacterianos que interferem na síntese ou na ação do ácido fólico

Antibióticos betalactâmicos

Agentes antimicrobianos que afetam a síntese das proteínas bacterianas

Agentes antimicrobianos que afetam a topoisomerase

Outros agentes antibacterianos menos comuns

Agentes antimicobacterianos

Novos fármacos antibacterianos possíveis

Capítulo 52: Fármacos antivirais

Considerações gerais

Informações básicas sobre os vírus

Interação vírus-hospedeiro

HIV e AIDS

Fármacos antivirais

Tratamento combinado para o HIV

Perspectivas para novos fármacos antivirais

Capítulo 53: Fármacos antifúngicos

Considerações gerais

Fungos e infecções fúngicas

Fármacos usados para tratar as infecções fúngicas

Desenvolvimentos futuros

Capítulo 54: Fármacos antiprotozoários

Considerações gerais

Interações hospedeiro-parasita

Malária e fármacos antimaláricos

Amebíase e fármacos amebicidas

Tripanossomíase e fármacos tripanossomicidas

Outras infecções causadas por protozoários e fármacos utilizados em seu tratamento

Desenvolvimentos futuros

Capítulo 55: Fármacos anti-helmínticos

Considerações gerais

Infestações helmínticas

Fármacos anti-helmínticos

Resistência aos fármacos anti-helmínticos

Vacinas e outros novos enfoques

Capítulo 56: Fármacos anticâncer

Considerações gerais

Introdução

Patogênese do câncer

Princípios gerais da ação de fármacos anticâncer citotóxicos

Fármacos anticâncer

Resistência aos fármacos anticâncer

Terapias combinadas

Controle da êmese e mielossupressão

Desenvolvimentos futuros

Seção 6: Tópicos especiais

Capítulo 57: Efeitos nocivos dos fármacos

Considerações gerais

Introdução

Tipos de reações adversas aos fármacos

Toxicidade do fármaco

Reações imunológicas aos fármacos

Capítulo 58: Fármacos e substâncias relacionados com o estilo de vida e com o esporte

Considerações gerais

O que são fármacos relacionados com o estilo de vida?

Classificação dos fármacos relacionados com o estilo de vida

Substâncias usadas no esporte

Conclusão

Capítulo 59: Produtos biofarmacêuticos e terapia gênica

Considerações gerais

Introdução

Biofármacos

Terapia gênica

Questões de segurança e sociais

Aplicações terapêuticas

Capítulo 60: Descoberta e desenvolvimento dos fármacos

Considerações gerais

Os estágios de um projeto

Biofármacos

Aspectos comerciais

Perspectivas para o futuro

Uma palavra final

Apêndice: Alguns agentes farmacológicos importantes

Índice

Copyright

© 2016 Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-8343-3

ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-6500-2

RANG & DALE'S PHARMACOLOGY EIGHTH EDITION

© 2016, Elsevier Ltd. All rights reserved.

First edition 1987

Second edition 1991

Third edition 1995

Fourth edition 1999

Fifth edition 2003

Sixth edition 2007

Seventh edition 2012

O direito de H.P Rang, J.M. Ritter, R. J. Flower e G. Henderson serem identificados como autores desta publicação foi postulado por eles em conformidade com a Copyright, Designs and Patents Act 1988.

This translation of Rang & Dale's Pharmacology, 8th edition by H.P Rang, J.M. Ritter, R. J. Flower and G. Henderson was undertaken by Elsevier Editora Ltda and is published by arrangement with Elsevier Ltd.

Esta tradução de Rang & Dale's Pharmacology, 8th edition, de H.P Rang, J.M. Ritter, R. J. Flower e G. Henderson foi produzida por Elsevier Editora Ltda e publicada em conjunto com Elsevier Ltd.

ISBN: 978-0-7020-5362-7

Capa

Mello e Mayer Design

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor acercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

R153

8. ed.

Rang & Dale : farmacologia / H. P. Rang ... [et. al.] ; [Tradução Gea Consultoria Editorial].
- 8. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2016.

il. ; 28 cm.

Tradução de: Rang & Dale's pharmacology

Inclui bibliografia e índice

ISBN 9788535283433

1. Farmacologia. I. Ritter, J. M. II. Flower, R. J. III. Henderson, G. IV. Título.

15-27643 CDD: 615.1

CDU: 615



Tradução e Revisão Científica

Gea Consultoría Editorial

Empresa especializada em traduções médicas

Prefácio à Oitava Edição de *Farmacologia* de Rang e Dale

Nesta edição, assim como nas anteriores, procuramos não apenas descrever o efeito dos fármacos, mas enfatizar os mecanismos pelos quais eles agem. Isso inclui a análise não somente nos níveis celular e molecular em que o conhecimento e as técnicas estão avançando velozmente, mas também no nível dos mecanismos fisiológicos e dos distúrbios patológicos. As raízes da farmacologia encontram-se na terapêutica, cujo objetivo é aliviar os efeitos das doenças. Por isso tentamos interligá-los nos níveis molecular e celular com a gama de efeitos benéficos e adversos que o ser humano experimenta quando faz uso de fármacos, seja por motivos terapêuticos ou outras razões. Os agentes terapêuticos têm elevada taxa de obsolescência, e mais de 100 novos fármacos foram aprovados desde a última edição deste livro. O estudo dos mecanismos de ação da classe de fármacos à qual pertence um novo agente é um bom ponto de partida para entender e utilizar um novo composto de maneira inteligente.

A farmacologia é uma disciplina científica viva com direito próprio, com uma importância que vai além de proporcionar uma base para o uso de fármacos na terapia, e o nosso objetivo é oferecer um conhecimento sólido não apenas para os futuros médicos, mas também para cientistas de outras disciplinas que precisem entender como os fármacos atuam. Descrevemos, portanto, sempre que for o caso, como os fármacos são utilizados como sondas para a elucidação de funções celulares e fisiológicas, mesmo quando os compostos não têm uso clínico.

Os nomes de fármacos e substâncias químicas correlatas são estabelecidos pelo uso e, algumas vezes, apresentam mais de uma denominação de uso comum. Para efeitos de prescrição, é importante o uso de denominações padrões, e procuramos aqui seguir ao máximo a lista de medicamentos genéricos da Organização Mundial da Saúde. Por vezes, essas denominações confrontam-se com certos nomes familiares (p. ex. o mediador endógeno prostaglandina I_2 , ou prostaciclina – que são os nomes padrões na literatura científica – recebe o nome de “epoprostenol”, uma denominação não familiar para a maioria dos cientistas). Em geral, empregamos, tanto quanto possível, os nomes genéricos oficiais no contexto do uso terapêutico, mas também usamos certas denominações comuns para mediadores e medicamentos familiares. Por vezes, há variações quanto ao uso entre britânicos e americanos, como, por exemplo, adrenalina/noradrenalina e epinefrina/norepinefrina. Adrenalina e noradrenalina são os nomes oficiais nos países da União Europeia, com clara correspondência com termos como “noradrenérgico”, “receptor adrenérgico” etc., tendo sido, portanto, as formas

adotadas neste texto.

A ação de um fármaco somente pode ser compreendida no contexto do restante dos acontecimentos no organismo. Por isso, no início da maioria dos capítulos, introduzimos uma breve discussão sobre os processos fisiológicos e bioquímicos relevantes para a ação dos fármacos descritos. Foram incluídas as estruturas químicas dos medicamentos apenas quando essa informação ajuda na compreensão das suas características farmacológicas e farmacocinéticas, convictos de que o conhecimento das estruturas químicas está prontamente disponível *on-line*.

A organização geral do livro foi mantida, com seções abrangendo: (1) os princípios gerais da ação dos fármacos; (2) os mediadores químicos e os mecanismos celulares com os quais os fármacos interagem de modo a produzir seus efeitos terapêuticos; (3) a ação de fármacos sobre sistemas orgânicos específicos; (4) a ação de fármacos sobre o sistema nervoso; (5) a ação de fármacos usados no tratamento de doenças infecciosas e do câncer; (6) uma variedade de tópicos especiais como as reações adversas, os usos não médicos dos fármacos etc. Essa organização reflete nossa crença de que a ação dos fármacos precisa ser entendida não como uma mera descrição dos seus efeitos individuais e seu uso, mas no sentido de uma intervenção química que perturba a rede de sinais químicos e celulares que estão por trás da função de qualquer organismo vivo. Além de atualizar todos os capítulos, incluímos os tópicos relacionados com receptores de agonismo parcial, modulação alostérica e dessensibilização com mais detalhes nos [Capítulos 2 e 3](#), e foi também renovada a seção sobre receptores nucleares. Um novo [Capítulo 27](#) sobre a farmacologia da pele foi adicionado, e os [Capítulos 17 e 18](#) sobre hormônios locais foram revistos. No [Capítulo 48](#) foi incluído material adicional sobre fármacos que melhoram a cognição.

Apesar de a farmacologia, assim como outros segmentos da ciência biomédica, estar em constante avanço graças à aquisição de novas informações, ao desenvolvimento de novos conceitos e à introdução de novos medicamentos para uso clínico, evitamos expandir a oitava edição em relação à anterior, eliminando dados e material obsoleto. Além disso, fez-se uso extensivo de texto em letras menores para abranger informações mais especializadas e especulativas que não são essenciais para a compreensão da mensagem-chave, mas que virão, provavelmente, a ser úteis para os estudantes que procuram aprofundar o conhecimento. Na seleção do novo material a ser incluído, levamos em consideração não apenas agentes novos, mas também recentes acréscimos ao conhecimento básico que fundamentam o desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, sempre que possível, fornecemos um breve esboço de novos tratamentos a caminho. As listas de referências são, em grande parte, restritas a orientações sobre leitura adicional, juntamente com artigos de revisão que listam artigos originais importantes.

Agradecimentos

Agradecemos às seguintes pessoas que nos auxiliaram e aconselharam na preparação desta edição: Dr. Alistair Corbett, Dra. Hannah Gill, Prof. Eamonn Kelly, Prof. Alastair

Poole, Dra. Emma Robinson, Dra. Maria Usowicze, Prof. Federica Marelli-Berg. Gostaríamos de registrar nossa gratidão à equipe da Elsevier que trabalhou nesta edição: Meghan Ziegler (editora de comissionamento), Alexandra Mortimer (editora de desenvolvimento), Joanna Souch (gestora de projeto), Brett MacNaughton (gerente de ilustração), Peter Lamb, Antbits e Jason McAlexander (ilustradores *freelance*), Elaine Leek (editora de texto *freelance*), Marcela Holmes (revisora *freelance*) e Innodata Inc. (serviços de indexação *freelance*).

Londres, 2014

H.P. Rang, J.M. Ritter, R.J. Flower and G. Henderson

SEÇÃO 1

Princípios gerais

ESBOÇO

Capítulo 1: O que é farmacologia?

Capítulo 2: Como agem os fármacos: princípios gerais

Capítulo 3: Como agem os fármacos: aspectos moleculares

Capítulo 4: Mecanismos de ação dos fármacos: aspectos celulares – excitação, contração e secreção

Capítulo 5: Proliferação, apoptose, reparo e regeneração celular

Capítulo 6: Mecanismos celulares: defesa do hospedeiro

Capítulo 7: Métodos e medidas em farmacologia

Capítulo 8: Absorção e distribuição de fármacos

Capítulo 9: Metabolismo e eliminação de fármacos

Capítulo 10: Farmacocinética

Capítulo 11: Variação individual, farmacogenômica e medicina personalizada

O que é farmacologia?

Considerações gerais

Este capítulo introdutório explica como a farmacologia se tornou e evoluiu como disciplina científica, descrevendo a estrutura atual do tema e suas associações com outras ciências biomédicas. Sua configuração forma a base da organização do restante deste livro. Os leitores ansiosos para se atualizarem com a farmacologia podem, sem receio, saltar este capítulo.

O que é um fármaco?

Para os propósitos deste livro, um fármaco pode ser definido como *uma substância química de estrutura conhecida, que não seja um nutriente ou um ingrediente¹ essencial da dieta, o qual, quando administrado a um organismo vivo, produz um efeito biológico.*

Alguns pontos merecem ser observados. Fármacos podem ser substâncias químicas sintéticas, substâncias químicas obtidas a partir de plantas ou animais ou produtos de engenharia genética. Um *medicamento* é uma preparação química que, em geral – mas não necessariamente –, contém um ou mais fármacos, administrado com a intenção de produzir determinado efeito terapêutico. Os medicamentos, em geral, contêm outras substâncias (excipientes, conservantes, solventes etc.) ao lado do fármaco ativo, a fim de tornar seu uso mais conveniente. Para que a substância seja considerada um fármaco, ela deve ser administrada como tal, em vez de ser liberada por mecanismos fisiológicos. Várias substâncias, como insulina ou tiroxina, são hormônios endógenos, mas são também fármacos quando intencionalmente administradas. Muitos fármacos não são usados em medicamentos, mas se revelam úteis ferramentas de pesquisa. No jargão atual, a palavra *droga* é frequentemente associada a substâncias que causam dependência, narcóticas ou que alteram a consciência – uma infeliz conotação negativa que leva a uma opinião preconceituosa contra qualquer forma de terapia química. Neste livro, focalizaremos principalmente os fármacos usados com finalidade terapêutica, mas também descreveremos importantes exemplos de substâncias empregadas como ferramentas experimentais. Embora os venenos se encaixem perfeitamente na definição de fármacos, não são considerados neste livro.

Origens e antecedentes

A farmacologia pode ser definida como o estudo dos efeitos dos fármacos no

funcionamento de sistemas vivos. Como ciência, nasceu em meados do século XIX, uma das muitas novas ciências biomédicas baseadas nos princípios da experimentação, e não nas crenças vigentes naquele período extraordinário. Muito antes disso – na verdade, desde os primórdios da civilização –, remédios à base de ervas foram amplamente utilizados, farmacopeias foram escritas e o mercado dos boticários floresceu. No entanto, nada que se assemelhasse a princípios científicos foi aplicado à terapêutica, àquela altura denominada de *matéria médica*.² Até mesmo Robert Boyle, que lançou os fundamentos científicos da química em meados do século XVII, quando lidava com a terapêutica (*A Collection of Choice Remedies*, 1692), foi capaz de recomendar misturas de larvas, estrume, urina e fungos do crânio de um homem morto. O impulso da farmacologia veio da necessidade de melhorar os resultados das intervenções terapêuticas pelos médicos, que, naquele tempo, eram hábeis em observação clínica e diagnóstico, mas, em geral, ineficazes quanto ao tratamento.³ Até o fim do século XIX, o conhecimento do funcionamento normal e anormal do organismo era muito rudimentar para permitir, mesmo em bases grosseiras, a compreensão dos efeitos dos fármacos; ao mesmo tempo, as doenças e a morte eram consideradas assuntos semissagrados, tratados particularmente por doutrinas mais autoritárias do que científicas. A prática clínica frequentemente mostrou obediência a essa autoridade e ignorava o que pareciam ser fatos facilmente verificáveis. Por exemplo, a casca da cinchona foi reconhecida como um tratamento específico e eficiente para a malária, e um correto protocolo para seu uso foi estabelecido por Lind em 1765. Em 1804, entretanto, Johnson a declarou insegura até que a febre tivesse baixado e recomendou, em seu lugar, o uso de altas doses de calomelano (cloreto mercurioso) nos primeiros estágios – um conselho fatal, que foi servilmente seguido pelos quarenta anos seguintes.

A motivação para compreender o que os fármacos podem e não podem fazer vem da prática clínica, mas a ciência somente poderia ser estruturada a partir de fundamentos seguros de fisiologia, patologia e química. Foi somente em 1858 que Virchow propôs a teoria celular. O primeiro uso de uma fórmula estrutural para descrever um composto químico foi em 1868. A bactéria como causa de doença foi descoberta por Pasteur em 1878. Antes disso, a farmacologia dificilmente encontraria alguma sustentação, e podemos admirar a visão corajosa de Rudolf Buchheim, que criou o primeiro instituto de farmacologia (em sua própria casa), na Estônia, em 1847.

Em seus primórdios, antes da invenção da química orgânica sintética, a farmacologia se relacionava exclusivamente com a compreensão dos efeitos de substâncias naturais, principalmente extratos botânicos – e algumas substâncias químicas (principalmente tóxicas) como mercúrio e arsênico. Um aperfeiçoamento inicial em química foi a purificação de compostos ativos de plantas. Friedrich Sertürner, um jovem boticário alemão, purificou a morfina a partir do ópio em 1805. Outras substâncias rapidamente se seguiram e, mesmo que suas estruturas fossem desconhecidas, esses compostos mostraram que os produtos químicos, e não a magia ou as forças vitais, é que eram os responsáveis pelos efeitos que os extratos de plantas produziam nos organismos vivos. Os primeiros farmacologistas concentraram mais a atenção nesses fármacos derivados das plantas, como quinina, digital, atropina, efedrina, estricnina e outros (muitos dos

quais são utilizados até hoje e serão bem familiares quando você tiver terminado de ler este livro).⁴

Farmacologia nos séculos XX e XXI

No início do século XX, os primeiros ventos da química sintética começaram a revolucionar a indústria farmacêutica e, com ela, a ciência da farmacologia. Novos fármacos sintéticos, como os barbitúricos e os anestésicos locais, começaram a aparecer, e a era da quimioterapia antimicrobiana foi iniciada com a descoberta por Paul Ehrlich, em 1909, de compostos arsenicais para o tratamento da sífilis. Avanços posteriores aconteceram quando as sulfonamidas – os primeiros fármacos antimicrobianos – foram descobertas por Gerhard Domagk, em 1935, e com o desenvolvimento da penicilina por Chain Florey durante a Segunda Guerra Mundial, com base nos trabalhos iniciais de Fleming.

Esses poucos e bem conhecidos exemplos mostram como o crescimento da química sintética e o ressurgimento da química dos produtos naturais causaram expressiva revitalização da terapêutica na primeira metade do século XX. Cada nova classe de fármacos que apareceu trouxe aos farmacologistas um novo desafio, e foi então que a farmacologia realmente estabeleceu sua identidade e seu status entre as ciências biomédicas.

Em paralelo com a intensa proliferação de moléculas terapêuticas – impulsionada principalmente pela química – que deu aos farmacologistas muito material para reflexão, a fisiologia também foi fazendo rápidos progressos, particularmente em relação aos mediadores químicos, que são discutidos em profundidade em outra parte deste livro. Muitos hormônios, neurotransmissores e mediadores inflamatórios foram descobertos nesse período, e a percepção de que a comunicação química desempenha papel crucial em praticamente todos os mecanismos de regulação que nosso organismo possui estabeleceu, imediatamente, uma grande área de embasamento comum entre fisiologia e farmacologia, pois as interações entre as substâncias químicas e os sistemas vivos eram exatamente o que preocupava os farmacologistas desde o princípio. O conceito de “receptor” para mediadores químicos, proposto inicialmente por Langley, em 1905, foi rapidamente adotado por farmacologistas como Clark, Gaddum, Schild e outros, e é um tema constante na farmacologia atual (como você logo descobrirá ao avançar pelos próximos dois capítulos). O conceito de receptor e as tecnologias desenvolvidas a partir dele tiveram grande impacto na descoberta de novos fármacos e na terapêutica. A bioquímica também apareceu como uma ciência distinta no início do século XX, e a descoberta de enzimas e a descrição de vias bioquímicas forneceram subsídios adicionais para a compreensão dos efeitos dos fármacos. O quadro da farmacologia que surge dessa breve síntese histórica (Fig. 1.1) é o de uma disciplina que se desenvolveu a partir de uma terapêutica pré-científica muito antiga, que se envolveu no comércio do século XVII em diante e que ganhou respeitabilidade ao assumir caráter científico, tão logo isso se tornou possível, em meados do século XIX. Sinais de seu passado aventureiro ainda acompanham a farmacologia, pois a indústria farmacêutica tornou-se um grande

negócio, e, hoje em dia, grande parte das pesquisas farmacológicas acontece sob motivações comerciais, uma colocação mais fria e pragmática do que a das clareiras acadêmicas.⁵ Nenhuma outra “-logia” biomédica está tão próxima de Mammon.

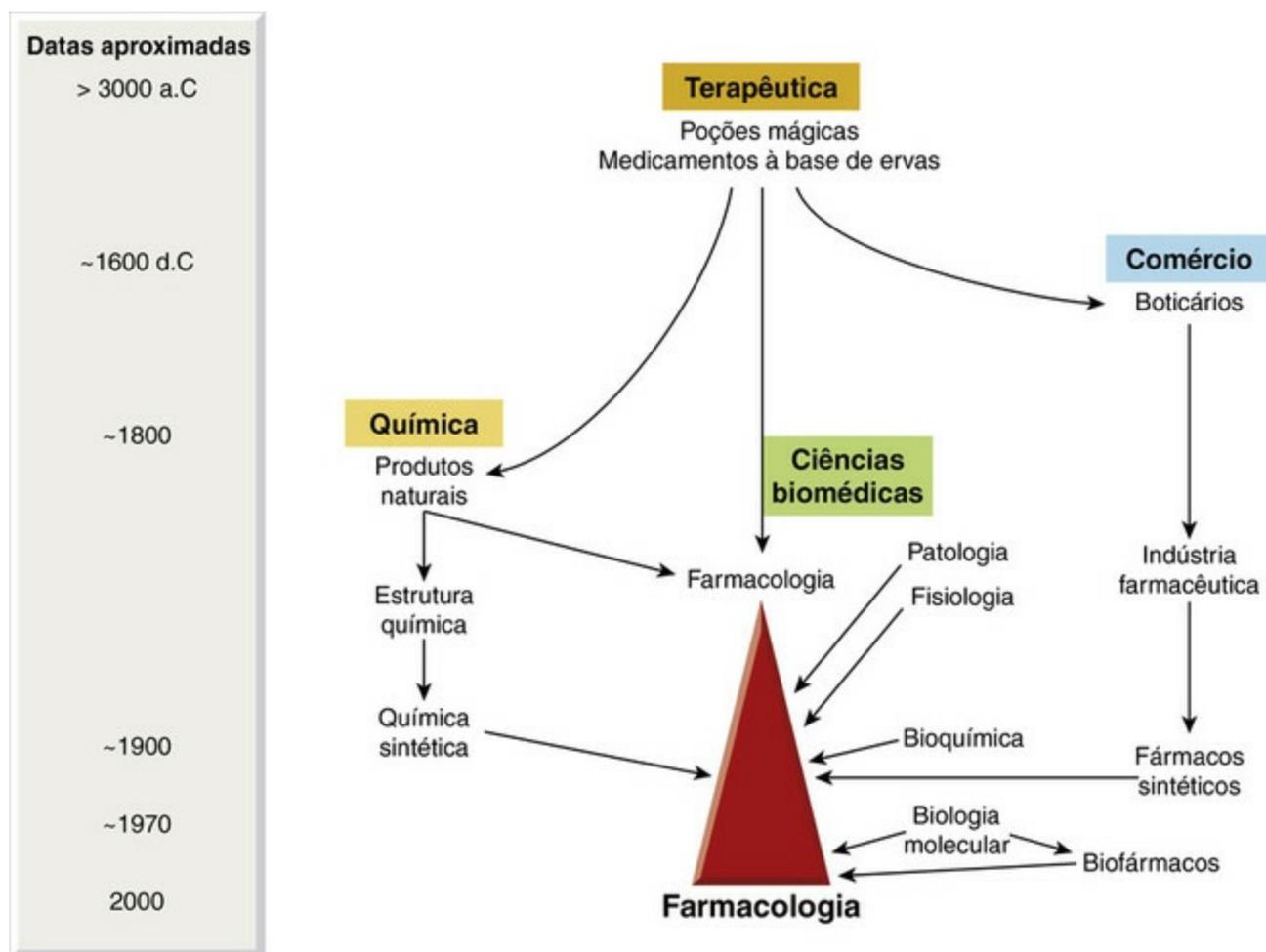


FIG. 1.1 Desenvolvimento da farmacologia.

Princípios terapêuticos alternativos

A medicina moderna conta muito com os fármacos como principal ferramenta de terapia. Naturalmente, outros procedimentos terapêuticos, como cirurgia, dietas, exercícios, tratamentos psicológicos etc., também são importantes, bem como o não intervencionismo intencional, mas nenhuma é tão largamente aplicada quanto a terapia baseada em fármacos.

Antes da criação das abordagens baseadas na ciência, houve reiteradas tentativas para se construir sistemas terapêuticos, muitos dos quais produziram resultados ainda piores do que os do puro empirismo. Um deles foi a *alopatia*, adotada por James Gregory (1735-1821). Os remédios que defendia incluíam sangria, eméticos e purgativos, e eram usados até que os sintomas principais da doença fossem suprimidos. Muitos pacientes morriam com tais tratamentos, e foi em reação a isso que Hahnemann introduziu a prática da *homeopatia* no início do século XIX. Os princípios improváveis que norteiam a homeopatia são:

- o semelhante cura o semelhante;
- a atividade pode ser potencializada por diluição.

Rapidamente, o sistema chegou às raias do absurdo: por exemplo, Hahnemann recomendava o uso de fármacos em diluições de 1:10⁶⁰, o equivalente a uma molécula em uma esfera do tamanho da órbita de Netuno.

Muitos outros sistemas terapêuticos vieram e se foram, e vários princípios dogmáticos que faziam parte de sua doutrina tenderam mais a atrapalhar do que a impulsionar o progresso científico. Atualmente, os sistemas terapêuticos que têm uma base fora do domínio da ciência estão ganhando terreno sob a denominação geral de medicina “alternativa” ou “complementar”. Em sua maioria, esses sistemas rejeitam o “modelo médico”, que atribui a doença a um desequilíbrio subjacente das funções normais, o qual pode ser definido em termos estruturais ou bioquímicos, detectado por meios objetivos e influenciado beneficemente por intervenções físicas ou químicas apropriadas. Em vez disso, focam principalmente o mal-estar subjetivo, que pode estar ou não associado a uma doença. Deixar de lado a objetividade em definir e mensurar a doença significa divergir dos princípios científicos de se avaliarem a eficácia terapêutica e o risco, com o resultado de que princípios e práticas venham a ganhar aceitação sem atender a qualquer dos critérios de validade que convenceriam um cientista criterioso, critérios estes cuja satisfação é exigida por lei antes que um novo fármaco possa ser introduzido na terapêutica. Infelizmente, a busca por terapias “alternativas” pelo público em geral não está relacionada com a comprovação de eficácia.⁶

Advento da biotecnologia

Desde os anos 1980, a biotecnologia surgiu como importante fonte de novos agentes terapêuticos na forma de anticorpos, enzimas e várias proteínas reguladoras, incluindo hormônios, fatores de crescimento e citocinas (Buckel, 1996; Walsh, 2003). Embora esses produtos (conhecidos como *biofármacos*) sejam, em geral, produzidos por engenharia genética, e não quimicamente sintetizados, os princípios farmacológicos são essencialmente os mesmos dos fármacos convencionais. Olhando um pouco mais à frente, as terapias baseadas na célula e no gene (Cap. 59), embora ainda em sua infância, colocarão a terapêutica em um novo patamar. Os princípios que governam o esboço, a distribuição e o controle de genes funcionais artificiais introduzidos nas células, ou de células fabricadas e introduzidas no organismo, são muito diferentes daqueles das terapias baseadas em fármacos e necessitarão de uma estrutura conceitual diferente, razão pela qual livros como este vão precisar descrevê-los cada vez mais se quiserem estar atualizados com o moderno tratamento médico.

A farmacologia atual

Assim como outras disciplinas biomédicas, as fronteiras da farmacologia não estão claramente definidas nem são constantes. Seus expoentes – tal como convém aos pragmáticos – estão sempre prontos para invadir os territórios e as técnicas de outras

disciplinas. Se ela já teve um núcleo conceitual e técnico que podia realmente chamar de seu, este já definiu quase ao ponto de extinção, e a especialidade agora é definida mais por seu objetivo – entender o que os fármacos fazem aos organismos vivos e, mais particularmente, como seus efeitos podem ser aplicados à terapêutica – do que por sua coerência científica.

A [Figura 1.2](#) mostra a estrutura da farmacologia tal como se apresenta hoje. No assunto principal, inserem-se vários compartimentos (neurofarmacologia, imunofarmacologia, farmacocinética etc.) que são subdivisões convenientes, se não estanques. Esses tópicos compõem o material principal deste livro. Em torno de seus limites, estão muitas disciplinas de interface, não abordadas neste livro, que formam importantes pontes de mão dupla entre a farmacologia e outros campos da biomedicina, o que tende a acontecer aqui com mais frequência do que em outras disciplinas. Outras subdivisões apareceram trazidas pelos novos avanços, tais como farmacogenômica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia.

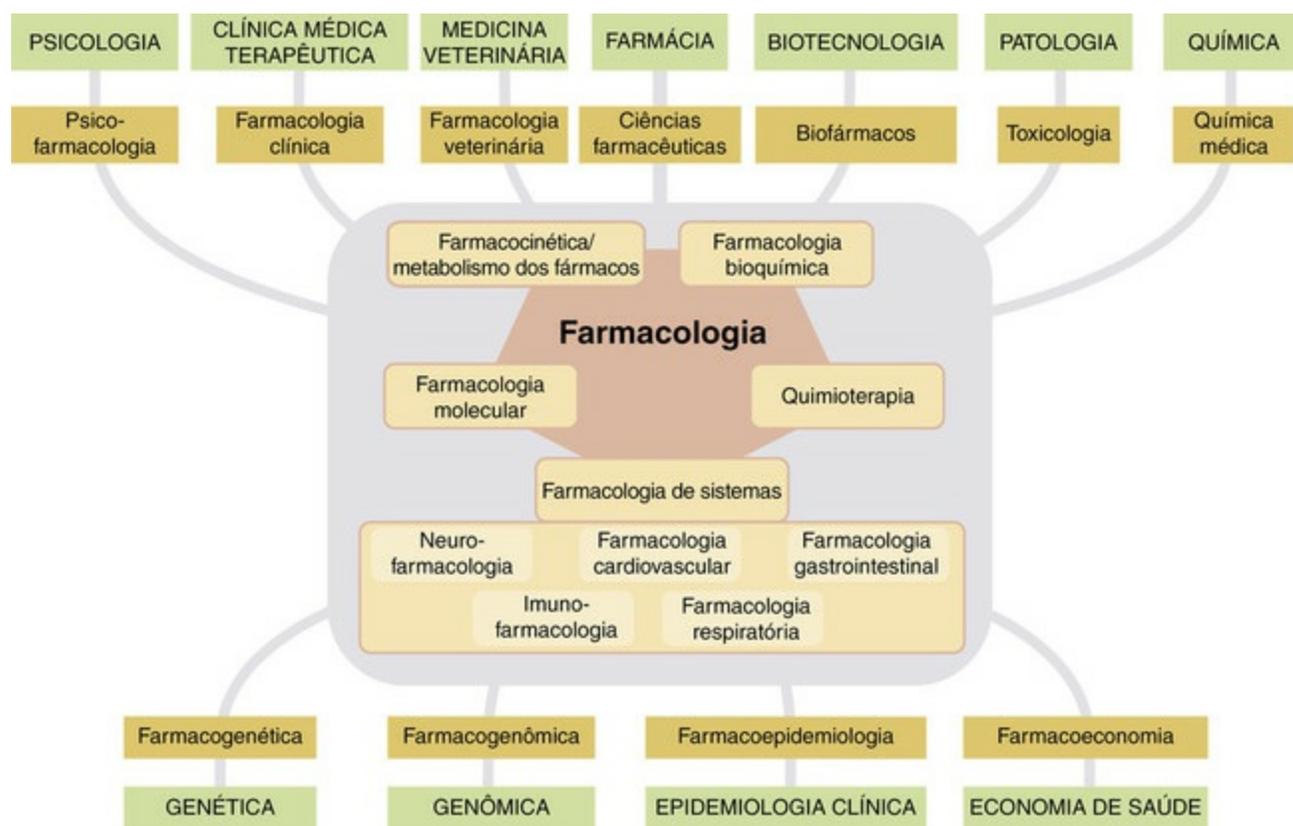


FIG. 1.2 A farmacologia atual, com suas várias subdivisões.

As disciplinas de interface (retângulos marrons) ligam a farmacologia a outras disciplinas biomédicas principais (retângulos verdes).

Biotecnologia

Originalmente, biotecnologia era a produção de fármacos ou outros produtos úteis por meios biológicos (p. ex., produção de antibióticos a partir de microrganismos ou produção de anticorpos monoclonais). Atualmente, na esfera biomédica, a biotecnologia se refere principalmente ao uso da tecnologia do DNA recombinante para uma grande variedade de objetivos, incluindo produção de proteínas terapêuticas, diagnóstico,

genotipagem, criação de animais transgênicos etc. As numerosas aplicações não médicas incluem agricultura, uso forense, ciências ambientais, entre outras.

Farmacogenética

É o estudo das influências genéticas sobre as respostas aos fármacos, apresentado no [Capítulo 11](#). Originalmente, a farmacogenética focalizava as reações familiares idiossincrásicas aos fármacos, em que os indivíduos afetados mostravam uma resposta anormal – em geral, adversa – a uma classe de medicamentos ([Nebert e Weber, 1990](#)). Atualmente, estuda variações mais amplas de resposta aos fármacos, cujo embasamento genético é mais complexo.

Farmacogenômica

Esse termo recente se sobrepõe à farmacogenética, descrevendo o uso da informação genética para nortear a escolha de uma terapia medicamentosa em bases individuais. O princípio que a fundamenta é que as diferenças entre indivíduos na resposta a agentes terapêuticos podem ser previstas a partir de sua constituição genética. Os exemplos que confirmam esse argumento estão se avolumando decisivamente ([Cap. 11](#)). Até agora, envolvem principalmente o polimorfismo genético dos receptores ou das enzimas que metabolizam os fármacos. Em consequência, associar as variações gênicas específicas às variações na terapêutica ou nos efeitos indesejáveis de um fármaco em particular possibilitaria a individualização da escolha terapêutica com base no genótipo do paciente. Os melhoramentos contínuos nos custos e na exequibilidade da determinação de genótipos irão aumentar sua aplicabilidade e, potencialmente, haverá consequências abrangentes para a terapêutica ([Cap. 11](#)).

Farmacoepidemiologia

É o estudo dos efeitos dos fármacos em nível populacional ([Strom, 2005](#)). Ocupa-se da variabilidade dos efeitos dos fármacos entre indivíduos de uma população e entre populações. Trata-se de um tópico cada vez mais importante aos olhos das autoridades reguladoras que decidem se um novo fármaco pode ou não ser aprovado para uso terapêutico. A variabilidade entre indivíduos ou populações diminui a utilidade de um fármaco, mesmo que seu nível de efeito global seja satisfatório. Estudos farmacoepidemiológicos também levam em conta a adesão do paciente ao tratamento e outros fatores que se aplicam quando o medicamento é usado em condições reais.

Farmacoeconomia

Esse ramo da economia da saúde visa quantificar, em termos econômicos, os custos e os benefícios dos fármacos terapêuticamente utilizados. Surgiu do interesse de muitos governos em fornecer cuidados de saúde financiados por receitas públicas, levantando a questão sobre quais procedimentos terapêuticos representam o melhor em termos financeiros. Isso, naturalmente, gerou acirrada controvérsia, porque essa questão, em última análise, significa atribuir valor monetário à saúde e à longevidade. Como ocorre com a farmacoepidemiologia, as autoridades regulamentadoras se tornaram cada vez

mais necessitadas de análises econômicas, assim como da demonstração dos benefícios para o indivíduo, na hora das decisões sobre o licenciamento de fármacos. Para mais informações sobre esse complexo assunto, veja [Drummond *et al.* \(1997\)](#) e [Rascati \(2009\)](#).

Referências e leitura complementar

Buckel, P. Recombinant proteins for therapy. *Trends Pharmacol. Sci.*. 1996; 17:450–456. (*Revisão cuidadosa da situação atual e do futuro da terapêutica baseada em proteínas*)

Drummond, M. F., O'Brien, B., Stoddart, G. I., Torrance, G. W. *Methods for the Economic Evaluation of Healthcare Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 1997. (*Apresentação dos princípios gerais da avaliação dos custos econômicos e benefícios da assistência médica, inclusive da terapêutica baseada em fármacos*)

Nebert, D. W., Weber, W. W. Pharmacogenetics. In Pratt W.B., Taylor P., eds.: *Principles of Drug Action*, third ed., New York: Churchill-Livingstone, 1990. (*Registro detalhado dos fatores genéticos que afetam as respostas aos fármacos, com muitos exemplos obtidos da literatura que antecede o surgimento da genômica*)

Porter, R. *The Greatest Benefit to Mankind*. London: Harper-Collins; 1997. (*Excelente e agradável descrição da história da medicina, com um bom relato do desenvolvimento inicial da farmacologia e da indústria farmacêutica*)

Rascati, K. L. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Strom B.L., ed. *Pharmacoepidemiology*, fourth ed., Chichester: Wiley, 2005. (*Livro escrito por vários autores que abrange todos os aspectos de uma disciplina nova e inclui os aspectos de farmacoeconomia*)

Walsh, G. *Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology*. Chichester: Wiley; 2003. (*Um bom texto introdutório que abrange muitos aspectos da terapêutica baseada na biotecnologia*)

¹Como a maioria das definições, essa também tem suas limitações. Por exemplo, há uma quantidade de complementos alimentares fundamentais, como ferro e diversas vitaminas, que são usados como medicamentos. Além disso, alguns produtos biológicos (p. ex., **epoietin**) apresentaram uma variação entre lotes de sua constituição química que influencia, de forma significativa, suas propriedades.

²Atualmente, esse nome persiste em algumas universidades antigas, estando relacionado com disciplinas a que poderíamos chamar de farmacologia clínica.

³O eminente médico Oliver Wendell Holmes escreveu em 1860: “... acredito firmemente que, se todas as substâncias medicinais usadas atualmente fossem depositadas no fundo do mar, seria a melhor coisa para a humanidade e a pior para os peixes” ([Porter, 1997](#)).

⁴Algumas substâncias sintéticas conquistaram grande importância farmacológica muito antes do início da era da química sintética. O éter dietílico, inicialmente preparado como “óleo doce de vitríolo” no século XVI, e o óxido nitroso, preparado por Humphrey Davy em 1799, foram usados para animar festas antes de serem introduzidos como agentes anestésicos em meados do século XIX ([Cap. 41](#)). O nitrito de amila ([Cap. 21](#)) foi obtido em 1859 e pode reivindicar o posto de primeira substância terapêutica “racional”; seu efeito terapêutico na angina foi previsto com base em seus efeitos fisiológicos – uma verdadeira “droga de farmacologista” e um precursor malcheiroso dos nitrovasodilatadores, que são amplamente utilizados hoje em dia. A aspirina ([Cap. 26](#)), a droga terapêutica mais amplamente empregada na história, foi sintetizada inicialmente em 1853, sem finalidade terapêutica em mente. Foi redescoberta em 1897, nos laboratórios da companhia alemã Bayer, que estava buscando um derivado menos tóxico do ácido salicílico. A Bayer comercializou a aspirina em 1899 e fez fortuna.

⁵Alguns de nossos mais distintos pioneiros na área da farmacologia fizeram carreira na indústria: por exemplo, Henry Dale, que lançou os fundamentos de nossos conhecimentos sobre transmissão química e sistema nervoso autônomo

(Cap. 12); George Hitchings e Gertrude Elion, que descreveram o princípio dos antimetabólitos e produziram os primeiros fármacos antineoplásicos eficazes (Cap. 56); e James Black, que introduziu os primeiros antagonistas dos β -adrenoceptores e dos receptores H_2 da histamina (Caps. 13 e 17). Não é por acaso que neste livro, no qual focalizamos os princípios científicos da farmacologia, a maioria de nossos exemplos sejam produtos da indústria, e não da natureza.

⁶A UK Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA, a agência reguladora dos produtos de saúde e medicamentos no Reino Unido) exige evidências detalhadas da eficácia terapêutica com base em ensaios clínicos controlados antes de um novo fármaco ser registrado, mas não existem dados de ensaios clínicos de produtos homeopáticos ou de medicamentos à base de plantas à venda antes do “Ato Médico” de 1968 (*Medicines Act*).

Como agem os fármacos: princípios gerais

Considerações gerais

A farmacologia surgiu como ciência quando a ênfase passou da descrição da ação dos fármacos para a explicação de como funcionam. Neste capítulo, expomos alguns princípios gerais subjacentes à interação dos fármacos com os sistemas vivos (o [Capítulo 3](#) descreve com mais detalhes os aspectos moleculares). Há uma descrição da interação que ocorre entre os fármacos e as células, seguida de uma análise pormenorizada dos diferentes tipos de interação fármaco-receptor. Ainda estamos longe de poder prever os efeitos farmacológicos de uma substância química nova ou de projetar *ab initio* uma substância que produza um efeito terapêutico específico; entretanto, somos capazes de identificar alguns princípios gerais importantes, e isso é o que nos propusemos a fazer neste capítulo.

Introdução

Para começar, devemos manifestar nossa gratidão a Paul Ehrlich, por haver insistido na ideia de que a ação dos fármacos deve ser explicada em termos de interações químicas convencionais entre fármacos e tecidos, e por ter refutado a ideia de que a potência e a especificidade de ação notáveis apresentadas por alguns fármacos os colocavam, de certo modo, fora do alcance da química e da física, requerendo a intervenção de “forças vitais” mágicas. Embora muitos fármacos produzam efeitos em doses e concentrações extraordinariamente baixas, as baixas concentrações ainda envolvem um número muito grande de moléculas. Uma gota de uma solução de um fármaco na concentração de apenas 10^{-10} mol/l ainda contém cerca de 3×10^9 moléculas desse fármaco, por isso não há mistério no fato de que essa substância venha a produzir uma resposta farmacológica evidente. Algumas toxinas bacterianas (p. ex., a toxina diftérica) agem com tamanha precisão que uma única molécula captada por uma célula-alvo é suficiente para matar essa célula.

Um dos princípios básicos da farmacologia afirma que as moléculas dos fármacos precisam exercer alguma influência química sobre um ou mais constituintes das células para produzir uma resposta farmacológica. Em outras palavras, as moléculas de um fármaco precisam ficar tão próximas das moléculas dos constituintes celulares que interajam quimicamente de tal modo que a função desses últimos seja alterada. Como seria de se esperar, o número de moléculas próprias do organismo excede em muito o número de moléculas do fármaco e, se estas fossem simplesmente distribuídas ao acaso,

a probabilidade de ocorrer interação entre o fármaco e uma classe específica de moléculas celulares seria desprezível. Por essa razão, para que os efeitos farmacológicos ocorram, é preciso haver uma distribuição não uniforme das moléculas do fármaco dentro do organismo ou do tecido, ou seja, as moléculas de um fármaco precisam “ligar-se” a constituintes específicos de células ou tecidos para produzir um efeito. Ehrlich resumiu esse pensamento assim: “*Corpora non agunt nisi fixata*” (no contexto, “Um fármaco não agirá, a menos que esteja ligado”).¹

Esses pontos de ligação tão importantes são frequentemente referidos como “alvos farmacológicos” (alusão óbvia à famosa expressão “balas mágicas” cunhada por Ehrlich e que descreve o potencial dos fármacos antimicrobianos). Os mecanismos pelos quais a associação entre uma molécula de um fármaco e seu alvo leva a uma resposta fisiológica constituem o principal foco da pesquisa farmacológica. A maioria dos alvos farmacológicos é representada por moléculas proteicas. Durante muito tempo, acreditou-se que os efeitos dos anestésicos gerais (Cap. 41) eram produzidos por meio da interação desses fármacos com os lipídeos das membranas; contudo, atualmente, parece que tais fármacos interagem principalmente com as proteínas das membranas (Franks, 2008).

Mas todas as regras necessitam de exceções. Assim, muitos fármacos antimicrobianos e antitumorais (Caps. 51 e 56), bem como agentes mutagênicos e carcinogênicos (Cap. 57), interagem diretamente com o DNA, em vez de interagirem com as proteínas; os bisfosfonatos, por sua vez, utilizados no tratamento da osteoporose (Cap. 36), ligam-se aos sais de cálcio da matriz óssea, tornando-a tóxica para os osteoclastos, como veneno de rato. Existem ainda exceções entre a nova geração de *biofármacos*, que incluem ácidos nucleicos, proteínas e anticorpos (Cap. 59).

Alvos proteicos para ligação de fármacos

Há quatro tipos principais de proteínas reguladoras que, em geral, atuam como alvos farmacológicos primários:

- receptores;
- enzimas;
- moléculas carregadoras (transportadoras);
- canais iônicos.

Há também muitos fármacos que, além de se ligarem a seus alvos primários, são conhecidos por se ligarem a proteínas do plasma e a outras proteínas do tecido (Cap. 8) e a uma variedade de proteínas celulares, sem produzir efeitos fisiológicos evidentes. Entretanto, a generalização de que a maioria dos fármacos age sobre um ou outro dos quatro tipos de proteína previamente listados serve como um bom ponto de partida.

Nos Capítulos 3-4 há uma discussão sobre os mecanismos pelos quais tal ligação leva a respostas celulares.

Receptores farmacológicos

O que queremos dizer com receptores?

▼ Conforme enfatizado no [Capítulo 1](#), o conceito de receptores é central para a farmacologia, e esse termo é empregado com mais frequência para descrever as moléculas-alvo por meio das quais os mediadores fisiológicos solúveis – hormônios, neurotransmissores, mediadores inflamatórios etc. – produzem seus efeitos. Exemplos como receptores para acetilcolina, receptores para citocinas, receptores para esteroides e receptores para o hormônio do crescimento são abundantes neste livro, e o termo *receptor* geralmente indica uma molécula de reconhecimento para um mediador químico através do qual uma resposta é traduzida.



Alvos para a ação dos fármacos

- Um fármaco é uma substância química que, quando aplicada a um sistema fisiológico, afeta seu funcionamento de modo específico.
 - Com poucas exceções, os fármacos agem sobre as proteínas-alvo, a saber:
 - receptores
 - enzimas
 - carregadores
 - canais iônicos
- O termo *receptor* é empregado de diferentes modos. Em farmacologia, descreve as moléculas proteicas cuja função é reconhecer os sinais químicos endógenos e responder a eles. Outras macromoléculas com que os fármacos interagem para produzir seus efeitos são conhecidas como *alvos farmacológicos*.
- A especificidade é recíproca: classes individuais de fármacos ligam-se apenas a certos alvos, e alvos individuais só reconhecem determinadas classes de fármacos.
- Nenhum fármaco é completamente específico em sua ação. Em muitos casos, ao aumentar a dose de um fármaco, a substância pode afetar outros alvos além de seu alvo principal, e esse fato pode levar ao aparecimento de efeitos colaterais.

Às vezes, o termo “receptor” é utilizado para indicar *qualquer* molécula-alvo com que uma molécula de um fármaco (*i. e.*, de um composto estranho, e não de um mediador endógeno) tem de se combinar para desencadear seu efeito específico. Por exemplo, às vezes, o canal de sódio sensível à voltagem é mencionado como o “receptor” para os **anestésicos locais** ([Cap. 43](#)), e a enzima di-hidrofolato redutase, como o “receptor” para o **metotrexato** ([Cap. 50](#)). Nesse contexto, é preferível usar a expressão *alvo farmacológico*, do qual os receptores são um tipo.

No contexto mais geral da biologia celular, o termo receptor é empregado para descrever várias moléculas encontradas na superfície das células (como os *receptores das células T*, as *integrinas*, os *receptores Toll* etc.; ver [Cap. 6](#)) e envolvidas nas interações célula-célula que são importantes na imunologia, no crescimento celular, na migração e na diferenciação, algumas das quais se destacam como alvos farmacológicos. Esses receptores diferem dos receptores farmacológicos convencionais, uma vez que respondem a proteínas fixadas na superfície das células ou em estruturas

extracelulares, e não aos mediadores solúveis.

Várias proteínas carregadoras são frequentemente referidas como receptores. Esse é o caso, por exemplo, do *receptor para lipoproteína de baixa densidade*, que desempenha papel-chave no metabolismo dos lipídeos (Cap. 23) e do receptor para a transferrina envolvido na absorção do ferro (Cap. 25). Essas entidades têm pouco em comum com os receptores farmacológicos. Embora bastante diferentes dos receptores farmacológicos, essas proteínas desempenham importante papel na ação de fármacos como as *estatinas* (Cap. 23).

Receptores em sistemas fisiológicos

Os receptores constituem um componente-chave do sistema de comunicação química que todos os organismos multicelulares utilizam para coordenar as atividades de suas células e órgãos. Sem eles, seríamos incapazes de funcionar.

Algumas propriedades fundamentais dos receptores são ilustradas pela ação da **epinefrina** (adrenalina) sobre o coração. A epinefrina liga-se inicialmente a uma proteína receptora (o *receptor β -adrenérgico*, Cap. 14), que atua como um local de reconhecimento para a epinefrina e outras catecolaminas. Quando a epinefrina se liga ao receptor, tem início uma série de reações (Cap. 3) que provocam aumento da força e da frequência dos batimentos cardíacos. Na ausência da epinefrina, o receptor permanece funcionalmente silencioso. Esse fato ocorre com a maioria dos receptores para mediadores endógenos (hormônios, neurotransmissores, citocinas etc.), embora, atualmente, existam exemplos (Cap. 3) de receptores que são “constitutivamente ativos” – ou seja, que exercem influência controladora mesmo quando não há nenhum mediador químico presente.

Existe uma diferença importante entre *agonistas*, que “ativam” os receptores, e *antagonistas*, que se combinam com o mesmo ponto sem causar ativação e bloqueiam o efeito dos agonistas sobre aquele receptor. A distinção entre agonistas e antagonistas existe somente para receptores farmacológicos; não seria apropriado empregarmos o termo “agonista” para as outras classes de alvos farmacológicos anteriormente descritas.

As características e a nomenclatura aceita dos receptores farmacológicos estão descritas em Neubig *et al.* (2003). As origens do conceito de receptor e sua significância farmacológica são discutidas em Rang (2006).

Especificidade dos fármacos

Para que um fármaco seja útil como instrumento terapêutico ou científico, precisa agir de modo seletivo sobre células e tecidos específicos. Em outras palavras, precisa exibir alto grau de especificidade pelo ponto de ligação. De modo inverso, as proteínas que funcionam como alvos de fármacos costumam mostrar alto grau de especificidade pelo ligante; elas se ligam apenas às moléculas de um tipo específico.

Esses princípios relativos ao ponto de ligação e à especificidade do ligante podem ser claramente reconhecidos nas ações de um mediador como, por exemplo, a **angiotensina** (Cap. 22). Esse peptídeo atua vigorosamente sobre o músculo liso vascular e o túbulo

renal, mas tem muito pouco efeito sobre outros tipos de músculo liso ou sobre o epitélio intestinal. Outros mediadores afetam um espectro completamente diferente de células e tecidos, sendo que, em cada caso, o padrão reflete o tipo de expressão específico dos receptores proteicos para os diversos mediadores. Uma pequena alteração química, como, por exemplo, a conversão da forma L de um dos aminoácidos da angiotensina para a forma D, ou a remoção de um aminoácido da cadeia, é capaz de inativar a molécula inteira, porque o receptor não consegue ligar-se à forma alterada. A especificidade complementar dos ligantes e pontos de ligação, que dá origem à propriedade das proteínas de reconhecerem, de modo preciso, as moléculas, é fundamental para explicar muitos dos fenômenos da farmacologia. Não é exagero dizer que a capacidade das proteínas de interagir de maneira altamente seletiva com outras moléculas – inclusive com outras proteínas – é a base das máquinas vivas. Sua relevância para o entendimento da ação dos fármacos será tema recorrente neste livro.

Por fim, é preciso enfatizar que nenhum fármaco age com especificidade total. Assim, os antidepressivos tricíclicos (Cap. 47) atuam bloqueando os transportadores de monoaminas, mas são famosos por produzirem efeitos colaterais (p. ex., boca seca) relacionados com sua capacidade de bloquear diversos receptores. Em geral, quanto menor a potência de um fármaco, e maior a dose necessária, maior a probabilidade de que outros pontos de ação, diferentes do local primário, ganhem importância. Em termos clínicos, esse fato está frequentemente associado ao aparecimento de efeitos colaterais indesejados, dos quais nenhum fármaco está livre.

Desde a década de 1970, a pesquisa farmacológica tem tido sucesso na identificação dos alvos proteicos de diferentes tipos de fármacos. Atualmente, sabe-se que fármacos como os analgésicos opioides (Cap. 42), os canabinoides (Cap. 19) e os tranquilizantes benzodiazepínicos (Cap. 44), cujos efeitos foram descritos, em minúcias, durante muitos anos, têm alvos receptores bem-definidos, que foram completamente caracterizados por técnicas de clonagem de genes e cristalografia de proteínas (Cap. 3).

Classificação de receptores

▼ Quando a ação de um fármaco pode ser associada a um receptor específico, tem-se um meio valioso para as etapas de classificação e aperfeiçoamento do processo de planejamento de fármacos. Por exemplo, a análise farmacológica das ações da histamina (Cap. 17) mostrou que alguns dos efeitos dessa substância (os efeitos H_1 , como a contração da musculatura lisa) eram fortemente antagonizados pelos antagonistas competitivos da histamina então conhecidos. Em 1970, Black e seus colaboradores sugeriram que as outras ações apresentadas pela histamina, que incluíam efeito estimulante sobre a secreção gástrica, poderiam representar a existência de uma segunda classe de receptores para a histamina (H_2). Ao testar uma série de análogos da histamina, constataram que algumas dessas substâncias agiam de modo seletivo ao produzirem efeitos H_2 , acompanhados de pouca atividade H_1 . Ao analisar quais partes da molécula da histamina conferiam esse tipo de especificidade,

esses pesquisadores foram capazes de desenvolver antagonistas seletivos, que se provaram eficientes no bloqueio da secreção ácida do estômago, um evento de grande importância terapêutica (Cap. 30).² Posteriormente, foram descobertos dois outros tipos de receptores para a histamina (H₃ e H₄).

A classificação dos receptores com base nas respostas farmacológicas continua a ser uma perspectiva valiosa e amplamente utilizada. Contudo, tratamentos experimentais mais recentes produziram novos critérios para a classificação dos receptores. A medição direta da ligação do ligante ao receptor (ver adiante) permitiu a determinação de muitos subtipos novos de receptores, que não poderiam ser facilmente distinguidos por meio do estudo de efeitos farmacológicos. A clonagem molecular (Cap. 3) forneceu uma base completamente nova para a classificação em um nível muito mais rico de detalhes do que aquele que pode ser obtido por meio da análise farmacológica. Por fim, a análise das vias bioquímicas associadas à ativação dos receptores (Cap. 3) fornece ainda outra base para classificação.

Como resultado dessa explosão de dados, ocorreu que, em pouco tempo, a classificação dos receptores tornou-se muito mais detalhada. Houve uma proliferação de subtipos de receptores para todos os tipos principais de ligantes; porém, o mais preocupante foi o surgimento de classificações moleculares e bioquímicas alternativas incompatíveis com as classes de receptores farmacologicamente definidas já aceitas. A International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) reuniu vários grupos de especialistas com o objetivo de elaborar classificações concordantes para os principais tipos de receptores, as quais levassem em conta as informações farmacológicas, moleculares e bioquímicas disponíveis. Esses especialistas têm uma tarefa árdua; suas conclusões não serão perfeitas nem definitivas, mas se mostrarão essenciais para garantir uma terminologia coerente. Para o estudante, isso pode parecer um exercício de taxonomia repleto de mistérios, que produz muitos detalhes, mas pouco esclarecimento. Há o risco de que as tediosas listas com nomes, ações e efeitos colaterais de fármacos que costumavam sobrecarregar o tema sejam substituídas por exaustivas tabelas de receptores, ligantes e vias de transdução. Neste livro, tentamos evitar o excesso de detalhes e tentamos incluir apenas as informações sobre a classificação dos receptores que se mostrem interessantes ou mesmo úteis para explicar as ações de fármacos importantes. Um banco de dados abrangente e bastante útil das classes de receptores conhecidas está disponível (ver www.guidetopharmacology.org/), assim como um resumo regularmente atualizado (Alexander *et al.*, 2013).

²Sir James Black recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1984, por este trabalho e pelo desenvolvimento de antagonistas de receptores β -adrenérgicos aplicando uma metodologia experimental similar.

Interações fármaco-receptor

A ocupação de um receptor por uma molécula de um fármaco pode ou não resultar na

ativação desse receptor. Quando falamos em ativação, estamos querendo dizer que o receptor é afetado pela molécula ligada a ele, de tal modo que altera seu comportamento na célula e desencadeia uma resposta tecidual. Os mecanismos moleculares associados à ativação do receptor são discutidos no [Capítulo 3](#). A ligação e a ativação representam duas etapas distintas da geração de uma resposta mediada por receptor que é iniciada por um agonista ([Fig. 2.1](#)). O fármaco que se liga a um receptor sem causar sua ativação e, em consequência, impede que um agonista se ligue a esse mesmo receptor recebe a denominação *antagonista do receptor*. A tendência de um fármaco se ligar aos receptores é governada por sua *afinidade*, ao passo que a tendência de um fármaco de, uma vez ligado, ativar o receptor é indicada por sua *eficácia*. Mais adiante, esses termos são definidos de modo mais preciso (págs. [12 a 18](#)). Os fármacos com alta potência costumam apresentar alta afinidade pelos receptores e, conseqüentemente, ocupam uma porcentagem significativa de receptores, mesmo em baixas concentrações. Os agonistas também têm significativa eficácia, enquanto os antagonistas apresentam, no caso mais simples, eficácia zero. Os fármacos que apresentam níveis de eficácia intermediários, ou seja, que desencadeiam uma resposta tecidual submáxima mesmo quando 100% dos receptores estão ocupados, são conhecidos como *agonistas parciais*, distinguindo-se dos *agonistas plenos*, cuja eficácia é suficiente para desencadear uma resposta tecidual máxima. Esses conceitos, embora sejam claramente uma descrição bastante simplificada dos eventos que ocorrem no nível molecular ([Cap. 3](#)), fornecem uma base útil para a caracterização dos efeitos farmacológicos.

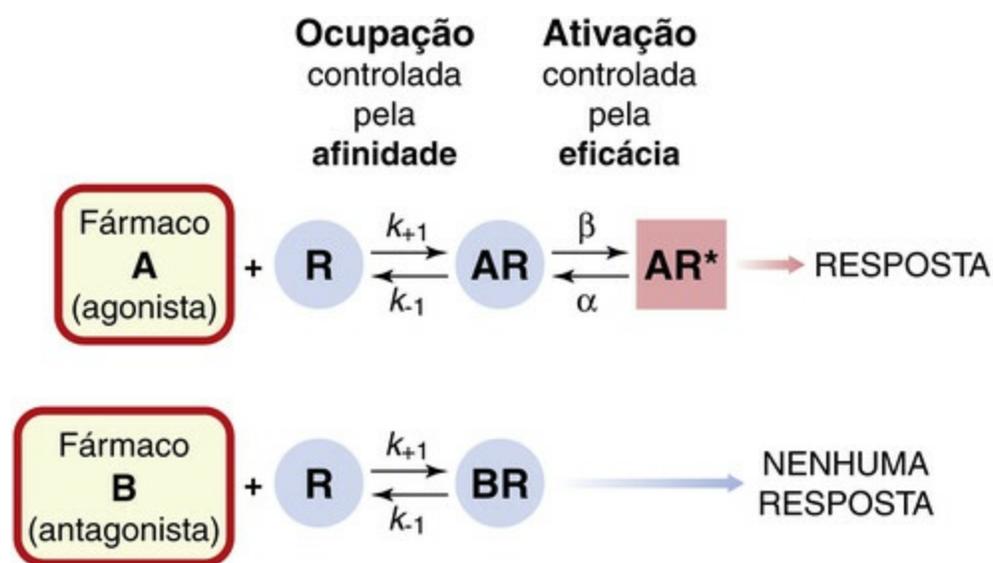


FIG. 2.1 Distinção entre ligação dos fármacos e ativação do receptor.

O ligante A é um agonista, pois, quando se liga, o receptor (R) tende a se tornar ativado, enquanto o ligante B é um antagonista, pois sua ligação não conduz a ativação. É importante levar em conta que, para a maioria dos fármacos, a ligação e a ativação são processos reversíveis e dinâmicos. As constantes de velocidade K_{+1} , K_{-1} , α e β para as etapas da ligação, separação e ativação variam entre fármacos. Para um antagonista que não ativa o receptor, $\beta = 0$.

A seguir, discutiremos, de forma pormenorizada, alguns aspectos como a ligação dos fármacos, as curvas de concentração de agonista *versus* efeito, o antagonismo competitivo, os agonistas parciais e a natureza da eficácia. A compreensão desses

conceitos em nível qualitativo é suficiente para muitos propósitos, porém, para uma análise mais detalhada, é necessário haver uma formulação quantitativa (págs. 18 a 20).

Ligação de fármacos a receptores

▼ Em muitas ocasiões, a ligação dos fármacos aos receptores pode ser medida diretamente com a utilização de moléculas de fármacos (agonistas ou antagonistas) marcadas com um ou mais átomos radiativos (^3H , ^{14}C ou ^{125}I). O procedimento usual consiste em incubar amostras de um tecido (ou de fragmentos de membranas) com concentrações variadas de um fármaco radiativo até que o equilíbrio seja alcançado (*i. e.*, quando as taxas de associação [ligação] e desasociação [desligamento] do fármaco radioativo são iguais) A radioatividade do ligante é medida após a remoção do sobrenadante. Nesses experimentos, a substância radiomarcada exibe tanto a ligação específica (*i. e.*, a ligação aos receptores, que é saturável porque existe um número finito de receptores no tecido) quanto certa quantidade de “ligação não específica” (*i. e.*, o fármaco captado por outras estruturas que não receptores, que, nas concentrações adotadas nesses estudos, é, em geral, não saturável), que obscurece o componente específico e necessita ser limitada a um mínimo. A quantidade de ligação não específica é estimada pela medição da radioatividade captada na presença de uma concentração saturante de um ligante (não radioativo) que inibe completamente a ligação do fármaco marcado aos receptores, sem afetar o componente não específico. A seguir, o valor obtido é subtraído da quantidade total de ligação, a fim de se obter uma estimativa da quantidade de ligação específica (Fig. 2.2). A *curva de ligação* (Fig. 2.2B, C) define a relação existente entre concentração e quantidade de fármaco ligado (B , *bound*) e, na maioria dos casos, ajusta-se bem à relação teoricamente prevista (Fig. 2.13), possibilitando a determinação da afinidade do fármaco pelos receptores, assim como da *capacidade de ligação* ($B_{\text{máx}}$), que representa a densidade de receptores no tecido. Quando combinadas com estudos funcionais, as medições de ligação mostraram-se bastante valiosas. Foi possível confirmar, por exemplo, que a *hipótese dos receptores de reserva* (pág 10) relativa aos receptores muscarínicos do músculo liso está correta; constatou-se que, de modo geral, os agonistas ligam-se com uma afinidade um tanto baixa e que ocorre um efeito biológico máximo quando a ocupação dos receptores é baixa. Também foi possível mostrar que, nos músculos esqueléticos e em outros tecidos, a desnervação leva ao aumento do número de receptores da célula-alvo, um achado que explica, pelo menos em parte, o fenômeno da *supersensibilidade de desnervação*. De modo mais geral, parece que o número de receptores tende a aumentar, geralmente no decorrer de alguns dias, quando o hormônio ou transmissor relevante está ausente ou em pequena quantidade, e que esse número tende a diminuir quando essas substâncias estão em excesso, um processo de adaptação aos fármacos ou hormônios que resulta de sua administração continuada (pág. 17).

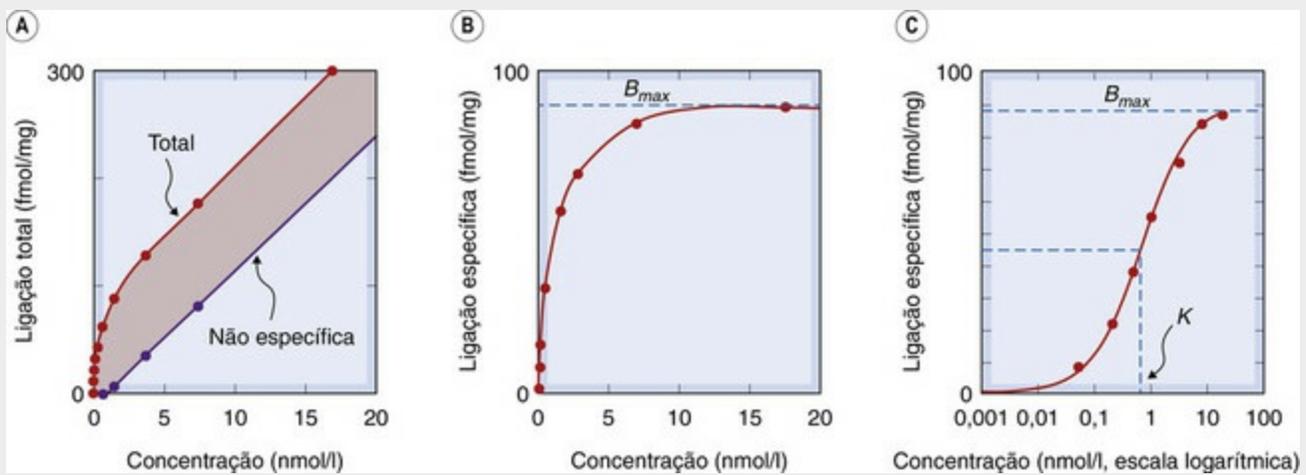


FIG. 2.2 Medida da ligação de fármacos a receptores (β -adrenérgicos em membranas de células cardíacas).

O ligante é o [3 H]-cianopindolol, um derivado do pindolol (Cap. 14). **[A]** Medidas de ligação total e inespecífica no equilíbrio. A ligação inespecífica é medida na presença de concentração saturante de um agonista não marcado de receptores β -adrenérgicos, que impede a ligação do ligante marcado a esses receptores. A diferença entre as duas linhas representa a ligação específica.

[B] Gráfico da ligação específica \times concentração. A curva corresponde a uma hipérbole retangular (Equação 2.5). **[C]** Gráfico da ligação específica (como em **[B]**) \times concentração em escala logarítmica. A curva sigmoide é uma *curva logística* que representa a hipérbole retangular do gráfico **[B]** em escala logarítmica, do qual os parâmetros de ligação K e B_{max} podem ser determinados.

Técnicas de imagem não invasivas, como a *tomografia de emissão de pósitrons* (PET, do inglês *positron emission tomography*), também podem ser utilizadas para investigar a distribuição de receptores em estruturas como o cérebro humano *in vivo*. Essa técnica foi empregada, por exemplo, para medir o grau de bloqueio de receptores dopaminérgicos por fármacos antipsicóticos no cérebro de pacientes esquizofrênicos (Cap. 46).

Com frequência, as curvas de ligação dos agonistas revelam aparente heterogeneidade entre os receptores. Por exemplo, a ligação de agonistas aos receptores muscarínicos (Cap. 13) e também aos receptores β -adrenérgicos (Cap. 14) sugere a existência de pelo menos duas populações de pontos de ligação com afinidades diferentes. Isso se dá provavelmente porque os receptores podem estar soltos ou acoplados, dentro da membrana, a outra macromolécula, a proteína G (Cap. 3), que constitui parte do sistema de transdução por meio do qual o receptor exerce seu efeito regulador. A ligação dos antagonistas não apresenta tamanha complexidade provavelmente porque os antagonistas, por sua natureza, não conduzem a um evento secundário, o acoplamento à proteína G. Como a ligação do agonista acarreta ativação, a afinidade dos agonistas provou ser um conceito surpreendentemente enganoso, sobre o qual os aficionados gostam de discutir.

Relação entre concentração e efeito de fármacos

Embora a ligação possa ser medida de modo direto, geralmente estamos interessados em uma resposta biológica, como, por exemplo, a elevação da pressão arterial, a contração ou o relaxamento de uma tira de músculo liso em um banho de órgão, a ativação de uma

enzima, ou uma resposta comportamental, e esses fenômenos são frequentemente representados na forma de uma *curva concentração × efeito (in vitro)* ou *dose × resposta (in vivo)*, conforme mostrado na [Figura 2.3](#). Tais curvas nos permitem estimar a *resposta máxima* que o fármaco é capaz de produzir ($E_{máx}$) e a concentração ou dose necessária para produzir 50% da resposta máxima (EC_{50} ou ED_{50}). É frequentemente utilizada uma escala logarítmica para a concentração ou dose, a qual transforma a curva hipérbole retangular numa curva sigmoide em que a porção do meio é essencialmente linear (a importância da inclinação da porção linear ficará evidente mais adiante neste capítulo, quando considerarmos o antagonismo e os agonistas parciais). Os parâmetros $E_{máx}$, EC_{50} e a inclinação são úteis para comparar fármacos diferentes que produzem efeitos qualitativamente similares ([Fig. 2.7](#) e [Cap. 7](#)). Embora pareçam semelhantes às curvas de ligação da [Figura 2.2C](#), as curvas concentração × efeito não podem ser utilizadas para medir a afinidade dos fármacos agonistas a seus receptores, pois a resposta produzida não é, via de regra, diretamente proporcional à ocupação dos receptores. Em geral, isso acontece porque a resposta máxima de um tecido pode ser produzida por agonistas, mesmo que estes estejam ligados a menos de 100% dos receptores. Nessas circunstâncias, diz-se que o tecido possui receptores de reserva ([pág. 10](#)).

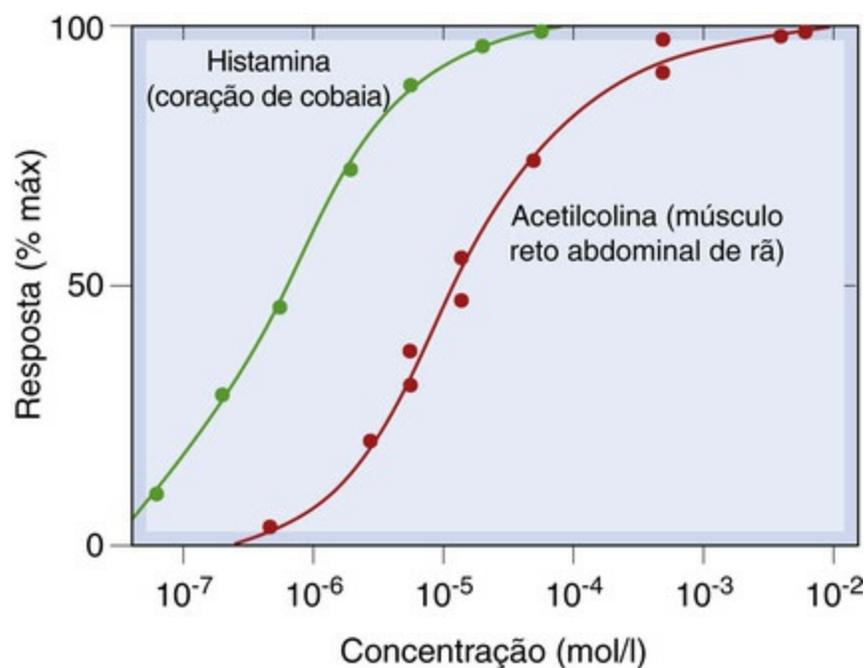


FIG. 2.3 Curvas concentração-efeito experimentalmente observadas.

Embora as linhas, traçadas de acordo com a equação de ligação (*binding*) 2.5, coincidam bem com os pontos, tais curvas não fornecem estimativas corretas da afinidade dos fármacos pelos receptores. Isso se dá porque a relação entre ocupação dos receptores e resposta geralmente é do tipo não linear.

Ao interpretar curvas concentração × efeito, é preciso lembrar que a concentração do fármaco junto aos receptores pode diferir da concentração conhecida do fármaco na solução que banha a preparação. Os agonistas podem estar sujeitos a uma rápida degradação enzimática ou à captação por células, à medida que se vão difundindo da superfície em direção ao local de ação, podendo alcançar-se um estado de equilíbrio em

que a concentração do agonista nos receptores é muito menor que a concentração no banho. No caso da acetilcolina, por exemplo, que é hidrolisada pela colinesterase presente na maioria dos tecidos (Cap. 13), a concentração que atinge os receptores pode ser inferior a 1% daquela presente no banho, e já se constatou uma diferença ainda maior com a norepinefrina (noradrenalina), que é avidamente captada pelas terminações nervosas simpáticas de muitos tecidos (Cap. 14). O problema é reduzido, mas não completamente erradicado, com o uso de receptores recombinantes expressos em células em culturas. Portanto, mesmo que a curva de concentração \times efeito, tal como se vê na Figura 2.3, pareça uma cópia exata da curva de ligação (Fig. 2.2C), não pode ser utilizada diretamente para determinar a afinidade de um agonista por seus receptores.

Receptores de reserva

▼ Stephenson (1956), ao estudar as ações de análogos da acetilcolina em tecidos isolados, descobriu que muitos agonistas plenos eram capazes de desencadear respostas máximas em taxas de ocupação muito baixas, frequentemente inferiores a 1%. Isso significa que o mecanismo que liga a resposta à ocupação do receptor tem uma capacidade de reserva substancial. É possível afirmar que esses sistemas possuem *receptores de reserva*. A existência de receptores de reserva não implica subdivisão funcional do *pool* de receptores, mas apenas que o *pool* é maior do que o número necessário para evocar uma resposta completa. Esse excesso de receptores em relação ao realmente necessário pode parecer um desperdício de mecanismos biológicos. Mas, de fato, é altamente eficiente, uma vez que um dado número de complexos do tipo agonista-receptor, a que corresponde determinado nível de resposta biológica, pode ser alcançado com uma concentração inferior de hormônios ou de neurotransmissores do que se houvesse disponibilidade de menos receptores. Assim, é possível uma economia na secreção de hormônios ou transmissores, à custa da disponibilização de mais receptores.

Antagonismo competitivo

Embora um fármaco possa inibir a resposta de outro por diversos mecanismos (pág. 15), a competição em nível do receptor é particularmente importante, tanto no laboratório quanto na clínica, devido às grandes potência e especificidade que podem ser alcançadas.

Na presença de um antagonista competitivo, a ocupação do agonista (proporção de receptores aos quais o agonista está ligado) em dada concentração desse agonista é reduzida, pois o receptor só é capaz de receber uma molécula de cada vez. No entanto, como os dois competem entre si, o aumento da concentração do agonista é capaz de restabelecer sua ocupação (e, portanto, a resposta do tecido). Nesse caso, diz-se que o antagonismo é *reversível (superável)*, em contraste com outros tipos de antagonismo (mais adiante), em que o aumento da concentração do agonista não é capaz de superar o efeito bloqueador. Uma análise teórica simples (pág. 19) prevê que, na presença de uma concentração fixa do antagonista, a curva log da concentração \times efeito para o agonista

desloca-se para a direita, sem nenhuma mudança na inclinação ou no efeito máximo – que é a principal característica do antagonismo competitivo (Fig. 2.4A). O deslocamento é expresso em termos de uma *razão de dose*, r (que é a razão pela qual a concentração do agonista deve ser aumentada para restaurar dado grau de resposta). A teoria prevê que a razão de dose aumenta linearmente com a concentração do antagonista (pág. 19). Essas previsões são frequentemente corroboradas na prática (Fig. 2.5A), fornecendo um método relativamente simples para a determinação da constante de dissociação do antagonista (K_B ; Fig. 2.5B). Exemplos de antagonismo competitivo são muito comuns em farmacologia. A superabilidade do bloqueio do antagonista pode ser importante na prática, pois permite que o efeito funcional do agonista seja restabelecido com o aumento em sua concentração. Em outros tipos de antagonismo (como detalhado a seguir), o bloqueio é geralmente insuperável.

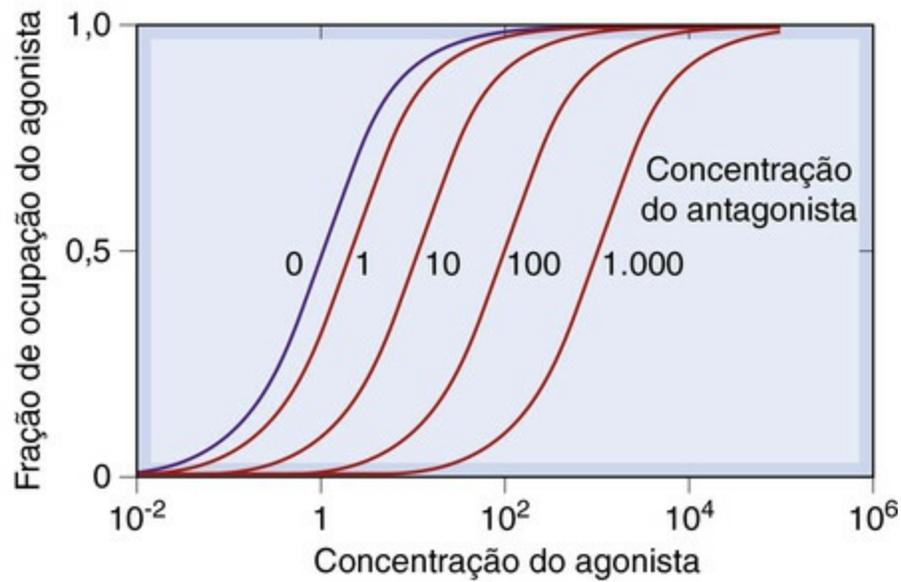
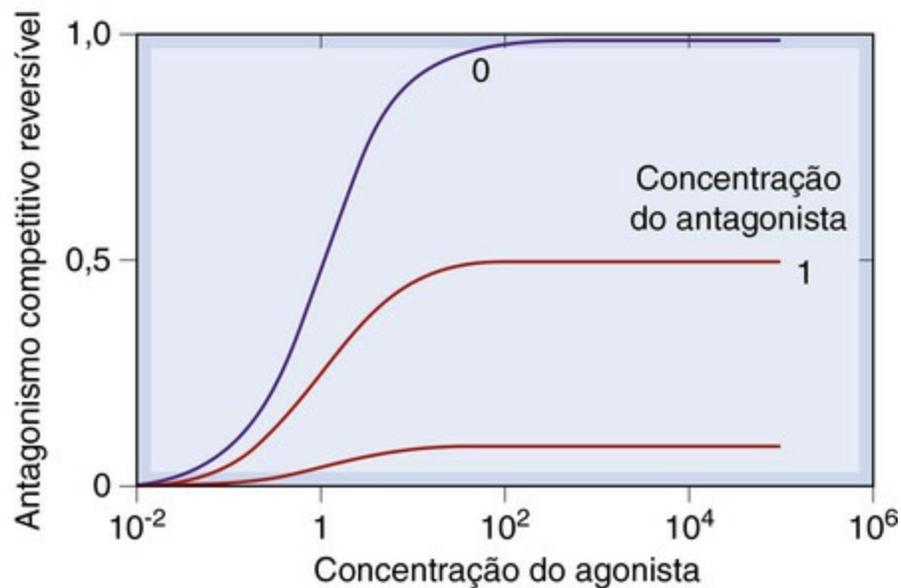
A**Antagonismo competitivo reversível****B****Antagonismo competitivo irreversível**

FIG. 2.4 Curvas hipotéticas de concentração \times ocupação na presença de antagonistas competitivos reversível [A] e irreversível [B].

As concentrações estão normalizadas em relação às constantes de equilíbrio, K (*i. e.*, 1,0 corresponde a uma concentração igual a K e resulta em 50%). Note que em [A] o aumento da concentração do agonista supera o efeito do antagonista reversível (*i. e.*, o bloqueio é superável), de modo que a resposta máxima não se altera, enquanto em [B] o efeito de um antagonista irreversível é insuperável, e a ocupação total pelo agonista não pode ser atingida.

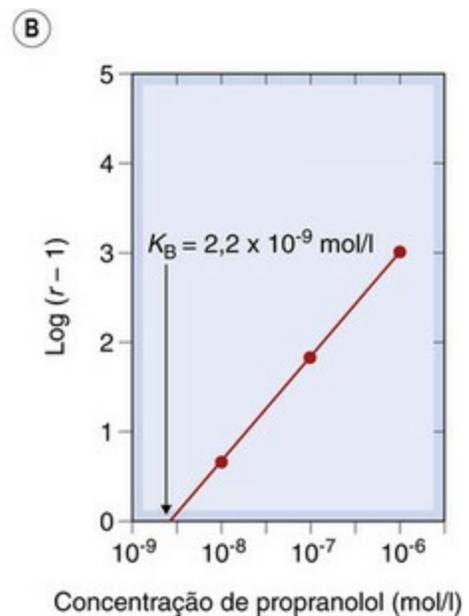
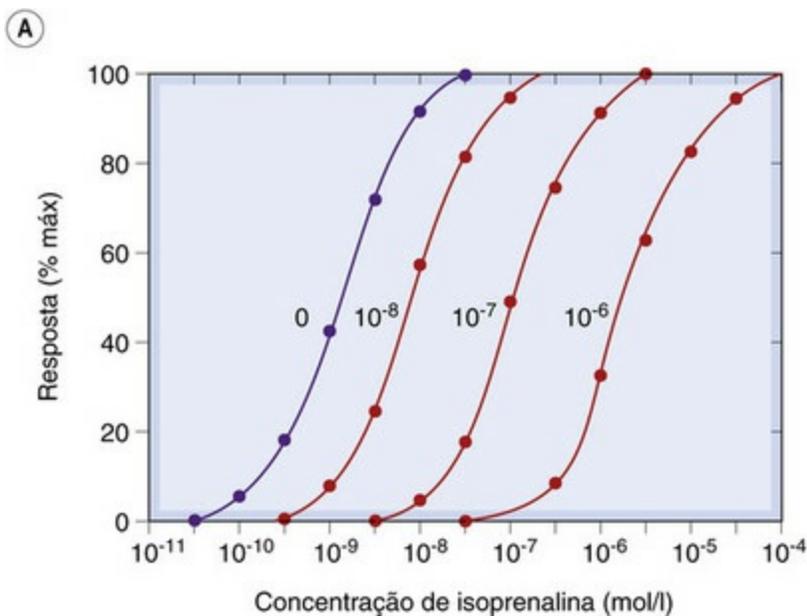


FIG. 2.5 Antagonismo competitivo da isoprenalina pelo propranolol, medido em átrios isolados de cobaias.

[A] Curvas concentração \times efeito obtidas com várias concentrações de propranolol (indicadas nas curvas). Observe o progressivo deslocamento para a direita sem alteração da inclinação ou do valor máximo. [B] Gráfico de Schild (Equação 2.10). A constante de equilíbrio (K_B) relativa ao propranolol é fornecida pela interseção do eixo das abcissas, $2,2 \times 10^{-9}$ mol/l. (Resultados de Potter LT 1967 Uptake of propranolol by isolated guinea-pig atria. J Pharmacol Exp Ther 55, 91-100.)

As características marcantes do antagonismo competitivo são:

- deslocamento da curva log da concentração \times efeito do agonista para a direita, sem alteração na inclinação ou no efeito máximo (o antagonismo pode ser ultrapassado se a concentração do agonista for aumentada);
- relação linear entre razão de dose do agonista e concentração do antagonista;
- evidências de competição provenientes de estudos de ligação (*binding*).

O antagonismo competitivo é o mecanismo mais direto por meio do qual um fármaco pode reduzir o efeito de outro (ou de um mediador endógeno).

▼ As características do *antagonismo competitivo reversível* descritas refletem o fato de as moléculas agonistas e antagonistas competitivas não ficarem ligadas ao receptor, mas sim ligarem-se e desligarem-se continuamente. A taxa de dissociação da molécula antagonista é suficientemente elevada, de tal modo que, quando o agonista é adicionado, rapidamente estabiliza-se um novo equilíbrio. De fato, o agonista é capaz de deslocar as moléculas do antagonista dos receptores, apesar de não poder, obviamente, retirar uma molécula de antagonista ligada ao receptor. O deslocamento ocorre porque, ao ocupar uma proporção dos receptores livres, o agonista reduz, de forma eficaz, a taxa de associação das moléculas de antagonista; em consequência, a taxa de dissociação temporariamente excede a de associação, e a ocupação total do antagonista é reduzida.



- O antagonismo competitivo reversível é o tipo mais comum e mais importante; tem duas principais características:
 - na presença do antagonista, a curva do log da concentração \times efeito do agonista é deslocada para a direita, sem alteração na inclinação ou no efeito máximo, sendo a extensão do deslocamento uma medida da *razão de dose*
 - a razão de dose aumenta linearmente com a concentração do antagonista
- A afinidade do antagonista, medida dessa forma, é amplamente utilizada como base para a classificação do receptor.

Antagonismo competitivo irreversível

▼ *Antagonismo competitivo irreversível* (ou de *não equilíbrio*) ocorre quando o antagonista se liga ao receptor na mesma posição do agonista, mas se dissocia dos receptores muito lentamente, ou não se dissocia, o que resulta no fato de não ocorrer alteração na ocupação do antagonista quando o agonista é adicionado.³

Os efeitos previstos para os antagonistas reversíveis e irreversíveis são comparados na [Figura 2.4](#).

Em alguns casos ([Fig. 2.6A](#)), o efeito teórico é reproduzido com precisão, mas a distinção entre o antagonismo competitivo reversível e o irreversível (ou mesmo o antagonismo não competitivo; [pág. 17](#)) nem sempre é tão clara. Isso se deve ao fenômeno dos receptores de reserva ([pág. 10](#)); se a ocupação pelo agonista necessária para produzir a resposta biológica máxima for muito pequena (digamos, 1% do total de receptores), então é possível bloquear, de modo irreversível, quase 99% dos receptores sem reduzir a resposta máxima. O efeito da menor ocupação dos receptores pelo antagonista será o de produzir um deslocamento paralelo da curva log da concentração \times efeito, que é indistinguível do observado no que diz respeito ao antagonismo competitivo reversível ([Fig. 2.6B](#)).

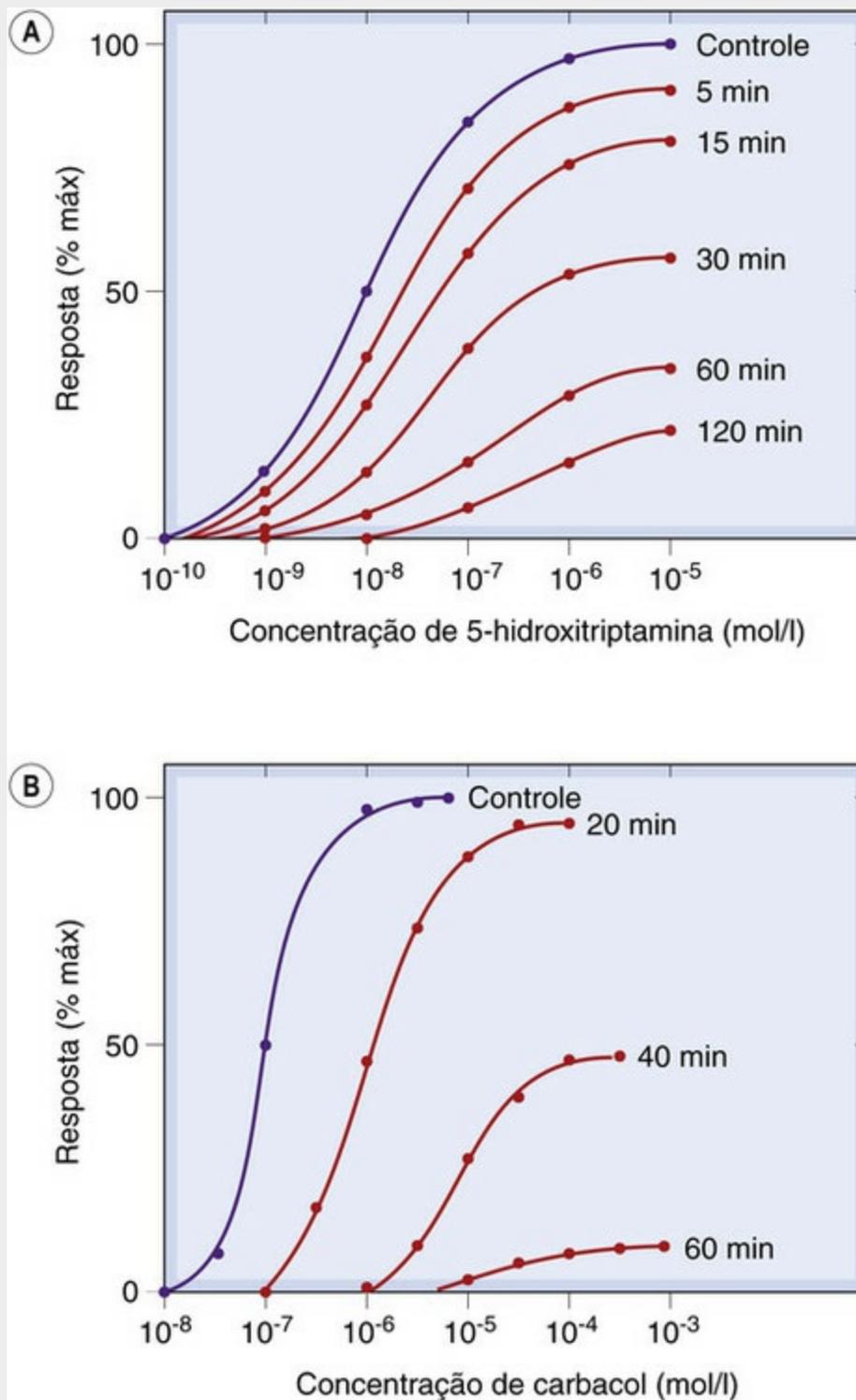


FIG. 2.6 Efeitos dos antagonistas competitivos irreversíveis sobre as curvas de concentração de agonista × efeito.

[A] Resposta do músculo liso de estômago de rato à 5-hidroxitriptamina em vários momentos após a adição de metissergida (10^{-9} mol/l). [B] Resposta do estômago de coelho ao carbacol em vários momentos após a adição de dibenamina (10^{-5} mol/l). (Conforme: [A] Frankhuijsen AL, Bonta IL 1974 Eur J Pharmacol 26: 220; [B] Furchgott RF 1965 Adv Drug Res 3, 21.)

³Algumas vezes, esse tipo de antagonismo é denominado não competitivo, mas esse termo é ambíguo e deve ser evitado nesse contexto.

O antagonismo competitivo irreversível ocorre com fármacos que possuem grupos

reativos que formam ligações covalentes com o receptor. Tais compostos são utilizados principalmente como ferramentas de pesquisa para estudar a função dos receptores, e poucos são usados clinicamente. Inibidores enzimáticos irreversíveis que agem de forma semelhante são, no entanto, utilizados clinicamente e incluem fármacos como **aspirina** (Cap. 26), **omeprazol** (Cap. 30) e os inibidores da monoamino-oxidase (Cap. 47).

Agonistas parciais e conceito de eficácia

Até aqui, consideramos os fármacos ou agonistas, que, ao ocuparem um receptor, ativam-no de algum modo, ou antagonistas, que não produzem ativação. Contudo, a capacidade da molécula de um fármaco de ativar um receptor é, na verdade, uma característica que se manifesta de modo gradual, e não como um processo do tipo tudo ou nada. Quando um grupo de fármacos agonistas quimicamente afins que atuam sobre os mesmos receptores é testado em determinado sistema biológico, constata-se, com frequência, que a maior resposta que pode ser produzida difere de um fármaco para outro. Alguns compostos (conhecidos como *agonistas plenos*) são capazes de produzir uma resposta máxima (a maior resposta que o tecido é capaz de dar), enquanto outros (*agonistas parciais*) produzem apenas uma resposta submáxima. A Figura 2.7A mostra as curvas concentração \times efeito de alguns agonistas do receptor α -adrenérgico (Cap. 14) que causam contração de tiras isoladas de aorta de coelho. O agonista pleno **fenilefrina** produziu a resposta máxima do qual o tecido era capaz; os outros compostos só foram capazes de produzir respostas submáximas e são agonistas parciais. A diferença entre os agonistas plenos e os parciais reside na relação existente entre a ocupação dos receptores e a resposta. No experimento mostrado na Figura 2.7, foi possível estimar a afinidade dos diversos fármacos pelo receptor e, portanto (com base no modelo teórico descrito adiante; pág. 18), calcular a fração dos receptores ocupados (conhecida como *ocupação*) em função da concentração do fármaco. Gráficos da resposta como uma função da ocupação para diferentes compostos são mostrados na Figura 2.7B, sugerindo que a resposta dos agonistas parciais em dada ocupação é menor que para os agonistas plenos. O agonista parcial menos eficaz, a **tolazolina**, produz uma resposta quase imperceptível, mesmo com 100% de ocupação, e, em geral, é classificado como um *antagonista competitivo* (pág. 10 e Cap. 14).

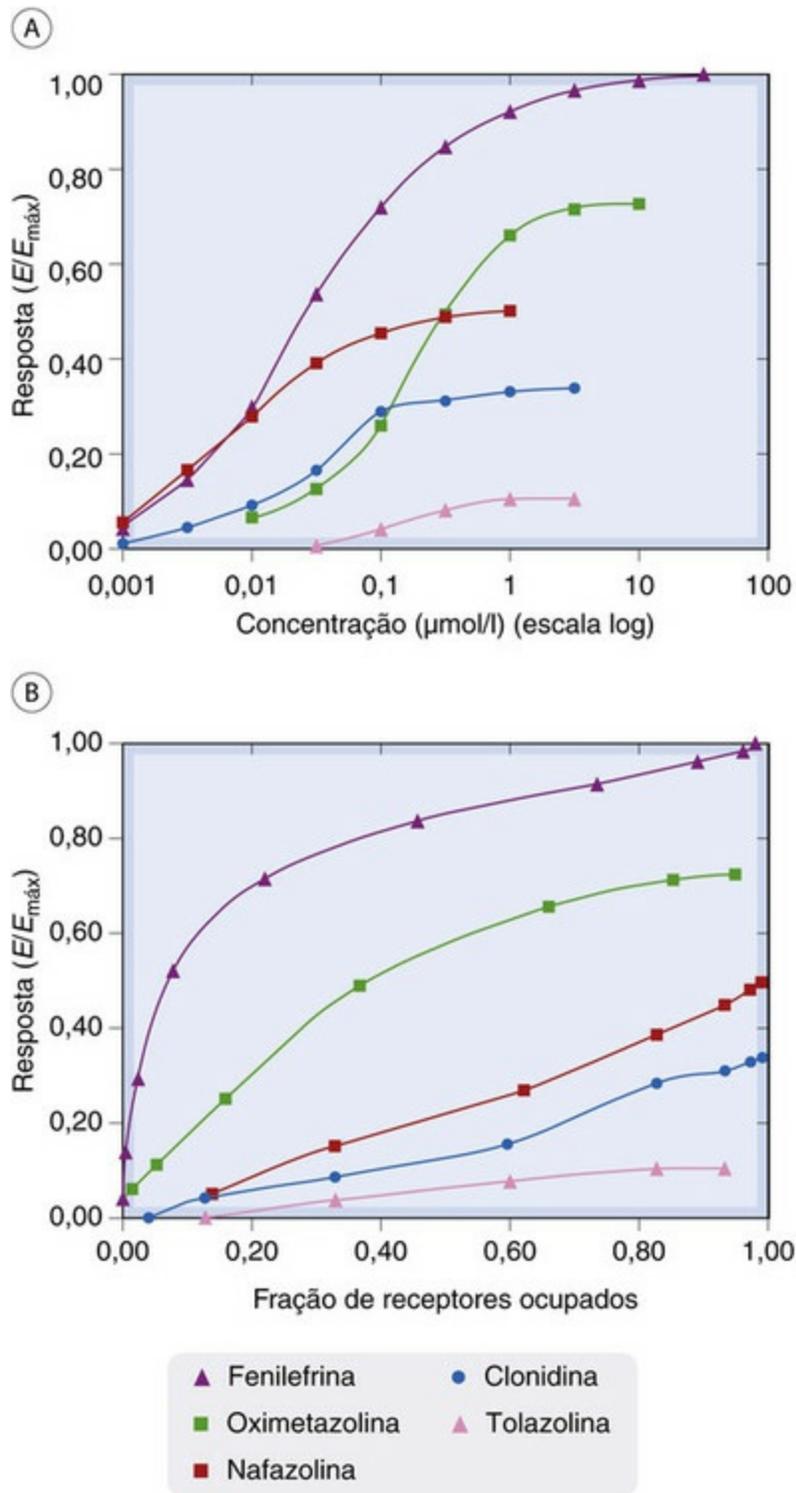


FIG. 2.7 Agonistas parciais.

[A] Curvas log da concentração \times efeito para uma série de agonistas do receptor α -adrenérgico, levando à contração de uma tira isolada de aorta de coelho. A **fenilefrina** é um agonista pleno. Os demais são agonistas parciais com diferentes eficácias. Quanto mais baixa for a eficácia do fármaco, mais baixas serão a resposta máxima e a inclinação da curva log da concentração \times resposta. [B] A relação entre a resposta e a ocupação do receptor para a série. Note que o agonista pleno, fenilefrina, produz uma resposta quase máxima quando apenas cerca de metade dos receptores está ocupada, enquanto os agonistas parciais produzem uma resposta submáxima mesmo quando estão ocupando todos os receptores. A eficácia da **tolazolina** é tão baixa que é classificada como um antagonista do receptor α -adrenérgico (Cap. 14). Nesses experimentos, a ocupação do receptor não foi diretamente medida, mas calculada através de estimativas farmacológicas das constantes de equilíbrio dos fármacos. (Dados de Ruffolo RR Jr et al. 1979 J Pharmacol Exp Ther 209: 429-436.)

Essas diferenças podem ser expressas de modo quantitativo em termos de *eficácia* (e),

um parâmetro originalmente definido por [Stephenson \(1956\)](#) que descreve a “força” do complexo agonista receptor em desencadear uma resposta tecidual. No esquema simples mostrado na [Figura 2.1](#), a eficácia descreve a tendência do complexo fármaco-receptor a adotar o estado ativo (AR*), em vez do estado de repouso (AR). Um fármaco com eficácia zero ($e = 0$) não apresenta nenhuma tendência a causar ativação dos receptores e não leva a uma resposta tecidual. Um agonista pleno é um fármaco cuja eficácia⁴ é suficiente para produzir uma resposta máxima quando menos de 100% dos receptores estão ocupados. Um agonista parcial apresenta eficácia inferior, de modo que uma ocupação de 100% desencadeia apenas uma resposta submáxima.

▼ Posteriormente, percebeu-se que as características do tecido (p. ex., o número de receptores que ele possui e a natureza do acoplamento entre receptor e resposta; [Cap. 3](#)) e do próprio fármaco eram importantes, levando ao desenvolvimento do conceito de *eficácia intrínseca* ([Kenakin, 1997](#)), que pode ser responsável por diversas evidências anômalas. Por exemplo, dependendo da característica do tecido, determinado fármaco pode agir como agonista pleno em um tecido, porém agonista parcial em outro, e fármacos podem apresentar diferenças em suas potências relativas em diferentes tecidos, embora o receptor seja o mesmo.

Seria muito bom poder explicar o que a eficácia significa em termos físicos e compreender por que um fármaco pode ser agonista, enquanto outro, quimicamente muito semelhante, é antagonista. Estamos começando a entender os eventos moleculares que formam a base da ativação dos receptores (descritos no [Capítulo 3](#)), mas ainda não podemos dar uma resposta clara que explique por que alguns ligantes são agonistas e outros são antagonistas, embora o modelo teórico simples dos dois estados, descrito mais adiante, forneça um ponto de partida útil.

Ativação constitutiva de receptores e agonistas inversos

▼ Embora estejamos acostumados a pensar que os receptores são ativados apenas quando a molécula de um agonista se liga a eles, há exemplos ([De Ligt et al., 2000](#)) em que pode ocorrer um nível apreciável de ativação mesmo na ausência de ligantes (*ativação constitutiva*). Esses exemplos incluem os receptores para benzodiazepínicos ([Cap. 44](#)), canabinoides ([Cap. 19](#)), serotonina ([Cap. 15](#)) e alguns outros mediadores. Além disso, ocorrem mutações nos receptores – tanto espontâneas, em algumas condições patológicas ([Bond e Ijzerman, 2006](#)), quanto experimentalmente induzidas ([Cap. 4](#)) – que resultam em substancial ativação constitutiva. A atividade em repouso pode ser baixa demais para ter qualquer efeito sob condições normais, mas pode tornar-se evidente quando há receptores expressos em demasia, um fenômeno claramente demonstrado no caso dos receptores β -adrenérgicos ([Bond et al., 1995](#)) e que pode chegar a ter implicações fisiopatológicas importantes. Assim, se, digamos, 1% dos receptores estão ativos na ausência de qualquer agonista, em uma célula normal que talvez expresse 10.000 receptores, apenas 100 estarão ativos. Um aumento

de dez vezes no nível de expressão resultará em 1.000 receptores ativos, produzindo um efeito significativo. Nessas condições, é possível para um ligante reduzir o nível de ativação constitutiva; tais fármacos recebem a denominação de *agonistas inversos* (Fig. 2.8; De Ligt *et al.*, 2000) para distingui-los dos *antagonistas neutros*, que, por si sós, não afetam o nível de ativação. Os agonistas inversos podem ser considerados fármacos com eficácia negativa, o que os diferencia dos agonistas (eficácia positiva) e dos antagonistas neutros (eficácia zero). Antagonistas neutros, ao se ligarem ao ponto de ligação do agonista, vão antagonizar tanto agonistas como agonistas inversos. O agonismo inverso foi inicialmente observado no receptor da benzodiazepina (Cap. 44), mas tais fármacos são pró-convulsivos e, então, não são uteis para terapêutica! Novos exemplos de receptores constitutivamente ativos e de agonistas inversos estão surgindo com frequência crescente (principalmente entre os receptores acoplados à proteína G; Seifert e Wenzel-Seifert, 2002). Em tese, um agonista inverso, por silenciar receptores constitutivamente ativos, deveria ser mais eficaz que um antagonista neutro em doenças associadas a mutações no receptor ou autoanticorpos direcionados contra o receptor que resultem em aumento da atividade constitutiva. Esses casos incluem certos tipos de hipertireoidismo, puberdade precoce e doenças da paratireoide (Bond e Ijzerman, 2006). Ainda há necessidade de verificação, mas, aparentemente, a maioria dos antagonistas utilizados na clínica é, na verdade, composta por agonistas inversos quando testados em sistemas que revelam a ativação constitutiva de receptores. Contudo, a maioria dos receptores – como os gatos – mostra preferência pelo estado inativo e, por isso, não há diferença prática entre um antagonista competitivo e um agonista inverso. Entretanto, só o tempo dirá se o princípio do agonista inverso será, de modo geral, importante para a terapêutica, mas há grandes expectativas. Até agora, a maioria dos exemplos provém da família de receptores acoplados à proteína G (Cap. 3 e a revisão feita por Costa e Cotecchia, 2005), e não está claro se fenômenos similares ocorrem com outras famílias de receptores.

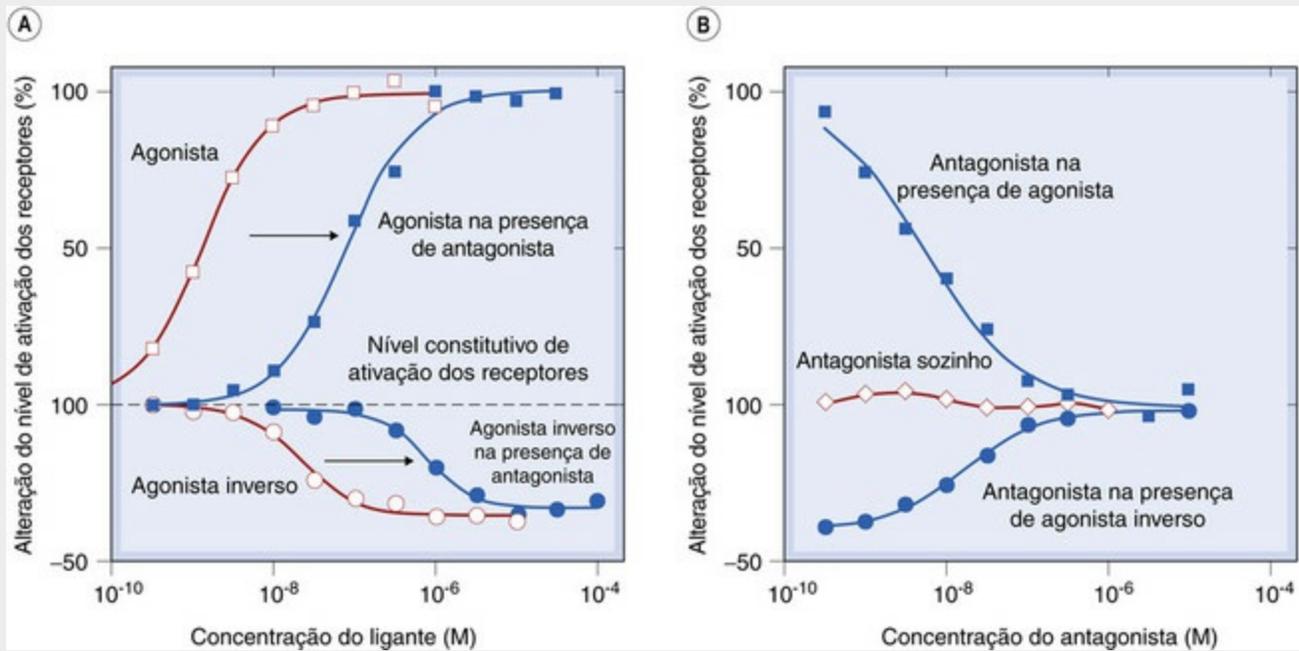


FIG. 2.8 Agonismo inverso.

Interação de um antagonista competitivo com agonistas normais e agonistas inversos em um sistema que mostra a ativação dos receptores na ausência de quaisquer ligantes adicionados (ativação constitutiva). **[A]** O grau de ativação dos receptores (escala vertical) aumenta na presença de um agonista (quadrados vazios) e diminui na presença de um agonista inverso (círculos vazios). A adição de um antagonista competitivo desloca ambas as curvas para a direita (símbolos cheios). **[B]** Sozinho, o antagonista não altera o nível de atividade constitutiva (símbolos vazios), porque tem uma afinidade igual pelos estados ativo e inativo dos receptores. Na presença de um agonista (quadrados cheios) ou de um agonista inverso (círculos cheios), o antagonista restaura o sistema no sentido do nível constitutivo de atividade. Esses dados (reproduzidos com permissão de Newman-Tancredi *A et al.* 1997 *Br J Pharmacol* 120: 737-739) foram obtidos com receptores para 5-hidroxitriptamina (5-HT) humanos clonados, expressos em uma linhagem de células. (Agonista, 5-carboxamidotriptamina; agonista inverso, espiperona; antagonista, WAY 100635; concentração do ligante [M = mol/l]; consulte o [Capítulo 15](#) para mais informações acerca da farmacologia dos receptores de 5-HT.)

A seção a seguir descreve um modelo simples que explica o agonismo pleno, parcial e inverso em termos da afinidade relativa de diferentes ligantes pelos estados de repouso e ativado do receptor.

Modelo dos dois estados do receptor

▼ Como ilustrado na [Figura 2.1](#), tanto os agonistas quanto os antagonistas ligam-se a receptores, mas apenas os agonistas os ativam. Como podemos expressar essa diferença, e levar em consideração a atividade constitutiva, em termos teóricos? O modelo dos dois estados ([Fig. 2.9](#)) fornece uma abordagem simples mas útil. Conforme mostrado na [Figura 2.1](#), prevemos que o receptor ocupado é capaz de passar de um estado de “repouso” (R) para um estado ativado (R*), sendo o R* facilitado pela ligação de uma molécula de um agonista, mas não de uma molécula de um antagonista. Como já descrito, os receptores podem apresentar uma ativação constitutiva (*i. e.*, a conformação R* pode ocorrer sem que qualquer ligante se una aos receptores), assim o fármaco administrado encontra uma mistura com equilíbrio entre R e R* ([Fig. 2.9](#)). Se o

fármaco tiver maior afinidade por R^* do que por R , causará um deslocamento no equilíbrio na direção de R^* (*i. e.*, o fármaco promoverá a ativação do receptor e será classificado como agonista). Se a preferência do fármaco por R^* for muito grande, quase todos os receptores ocupados adotarão a conformação R^* , e esse fármaco será um agonista pleno (eficácia positiva); se o fármaco mostrar apenas seletividade moderada por R^* (digamos, cinco a dez vezes), uma proporção menor dos receptores ocupados irá adotar a conformação R^* , e este será um agonista parcial; se ele não mostrar nenhuma preferência, o equilíbrio $R:R^*$ vigente não será perturbado, e esse fármaco será um antagonista competitivo (eficácia zero), ao passo que, se preferir R , deslocará o equilíbrio em direção a R e será um agonista neutro (eficácia negativa). Em consequência, podemos considerar a eficácia como uma propriedade determinada pela afinidade relativa de um ligante por R e R^* , uma explicação conhecida como *hipótese dos dois estados*, que é bastante útil, visto que propõe uma interpretação física para o significado normalmente misterioso da eficácia, além de explicar a existência de agonistas inversos.

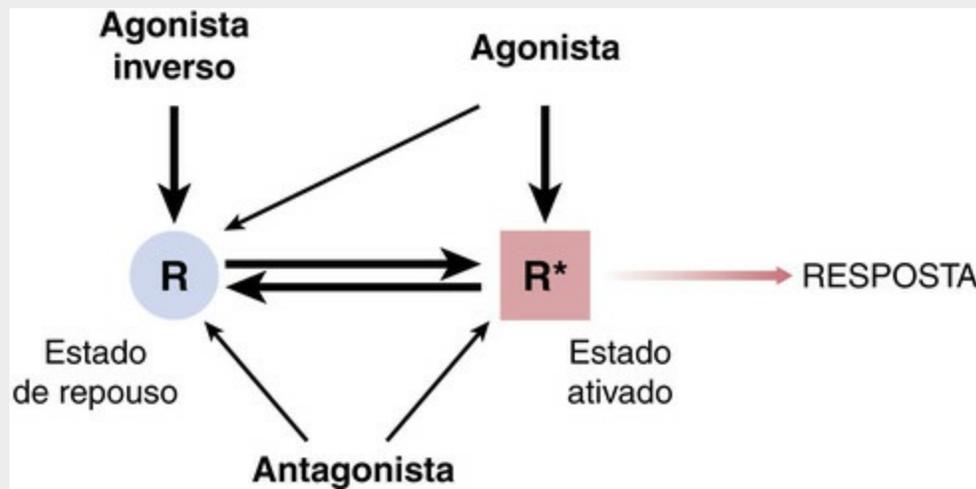


FIG. 2.9 Modelo dos dois estados.

A figura mostra um receptor em dois estados conformacionais, “repouso” (R) e “ativado” (R^*), presentes em equilíbrio. Em geral, quando não há nenhum ligante, o equilíbrio está bastante deslocado para a esquerda, havendo poucos receptores no estado R^* . Quanto aos receptores constitutivamente ativos, uma proporção apreciável adota a conformação R^* na ausência de qualquer ligante. Os agonistas têm uma afinidade mais alta por R^* do que por R e, assim, deslocam o equilíbrio para a direita, na direção R^* . Quanto maior for a afinidade relativa por R^* em relação a R , maior será a eficácia do agonista. O agonista inverso tem maior afinidade por R do que por R^* e, desse modo, desloca o equilíbrio para a esquerda. Um antagonista “neutro” tem afinidade igual por R e R^* , por isso, por si só, não consegue afetar o equilíbrio conformacional, mas é capaz de reduzir, por meio de competição, a ligação de outros ligantes.

Agonismo tendencioso

O modelo dos dois estados apresenta um problema importante: como sabemos agora, os receptores não estão, de fato, restritos a dois estados distintos, mas possuem uma flexibilidade conformacional muito maior, de modo que há mais do que apenas uma conformação inativa e outra ativa. As diferentes conformações que os receptores são

capazes de adotar podem ser preferencialmente estabilizadas por diferentes ligantes, produzindo diferentes efeitos funcionais pela ativação de diferentes vias de transdução de sinal ([Cap. 3](#)).

Os receptores acoplados a sistemas de segundo mensageiro ([Cap. 3](#)) podem acoplar-se a mais do que uma via intracelular efetora, desencadeando duas ou mais respostas simultâneas. Seria possível esperar que todos os agonistas que ativam o mesmo tipo de receptores evocassem a mesma sequência de respostas ([Fig. 2.10A](#)). No entanto, está claro que diferentes agonistas podem exibir *tendência* para gerar uma resposta em vez de outra, ainda que estejam atuando no mesmo receptor ([Fig. 2.10B](#)), provavelmente porque estabilizam diferentes estados conformacionais do receptor. Recentemente, o conceito de agonista tendencioso tem-se tornado importante em farmacologia, e pode ter importantes implicações terapêuticas no futuro ([Kelly, 2013](#)).

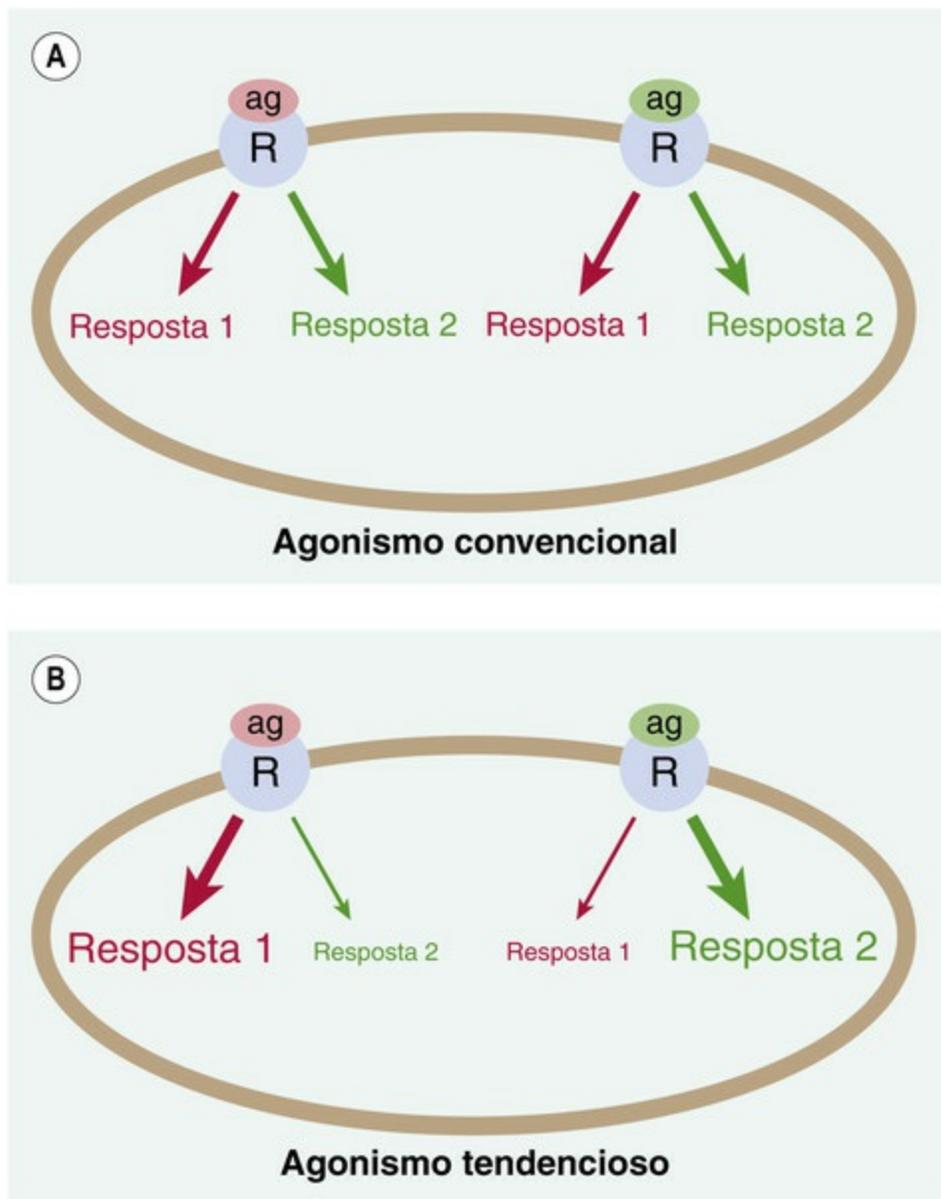


FIG. 2.10 Agonismo tendencioso.

Na imagem superior, o receptor R está acoplado a duas respostas intracelulares – resposta 1 e resposta 2. Quando os diferentes agonistas, indicados em vermelho e verde, ativam o receptor, desencadeiam as duas respostas de maneira similar. Isso é o que podemos considerar agonismo convencional. Na imagem inferior, está ilustrado o agonismo tendencioso, no qual dois agonistas se ligam ao mesmo local do receptor, mas o agonista vermelho é melhor em desencadear a resposta 1, enquanto o agonista verde é melhor em desencadear a resposta 2.

No entanto, a redefinição e a tentativa de medir a eficácia dos agonistas num modelo de multiestados como este são problemáticas, exigindo a elaboração de um modelo de transição de estados mais complicado do que o descrito. Os erros, imprevistos e um possível sentido têm sido recentemente descritos por [Kenakin e Christopoulos \(2013\)](#).

Modulação alostérica

▼ Além do local de ligação do agonista (agora referido como local ou ponto de ligação *ortostérico*), no qual os antagonistas competitivos também se ligam, as proteínas dos receptores possuem muitos outros locais de ligação (*alostéricos*, [Cap. 3](#)) através dos quais os fármacos podem influenciar a função do receptor de várias maneiras:

aumentando ou diminuindo a afinidade dos agonistas pelo local de ligação do agonista, modificando a eficácia, ou produzindo eles mesmos uma resposta (Fig. 2.11). Dependendo da direção do efeito, os ligantes podem ser antagonistas alostéricos ou facilitadores alostéricos do efeito agonista, e o efeito pode ser a alteração da inclinação ou o efeito máximo na curva log da concentração *versus* efeito do agonista (Fig. 2.11). Recentemente, esse tipo de modulação alostérica da função do receptor vem atraindo muita atenção (ver revisão por May *et al.*, 2007), podendo mostrar-se mais abrangente do que se pensava. Exemplos bem conhecidos de facilitação alostérica incluem glicina nos receptores NMDA (Cap. 38), benzodiazepinas nos receptores GABA_A (Cap. 38), **cinacalcete** no receptor Ca²⁺ (Cap. 36) e **sulfonilureias** nos canais K_{ATP} (Cap. 31). Uma razão pela qual a modulação alostérica pode ser importante para o farmacologista e para o desenvolvimento futuro de fármacos é o fato de que, entre as famílias de receptores, como os receptores muscarínicos (Cap. 13), os locais de ligação ortostéricos são muito similares, e tem sido difícil desenvolver agonistas e antagonistas seletivos para subtipos individuais. A esperança é que exista maior variação nos locais alostéricos e que seja possível desenvolver ligantes alostéricos receptor-seletivos. Além disso, os moduladores alostéricos positivos vão exercer seus efeitos apenas em receptores que estão sendo ativados por ligantes endógenos, e não naqueles que não estão ativados. Isso pode fornecer um grau de seletividade (p. ex., potencializando a inibição espinal mediada por opioides endógenos; Cap. 42) e uma redução no perfil de efeitos colaterais.



Agonistas, antagonistas e eficácia

- Os fármacos que agem sobre os receptores podem ser *agonistas* ou *antagonistas*.
- Os agonistas dão origem a alterações no funcionamento celular que produzem efeitos de vários tipos; os antagonistas ligam-se a receptores sem originar tais alterações.
- A potência dos agonistas depende de dois parâmetros: *afinidade* (a tendência do agonista de se ligar a receptores) e *eficácia* (a capacidade de, uma vez ligado a um receptor, dar início a alterações que provocam efeitos).
- A eficácia dos antagonistas é igual a zero.
- Os *agonistas plenos* (que são capazes de produzir efeitos máximos) apresentam alta eficácia; os *agonistas parciais* (que são capazes de produzir apenas efeitos submáximos) têm eficácia intermediária.
- De acordo com o modelo dos dois estados, a eficácia reflete a afinidade relativa do composto pelos estados de repouso e ativado do receptor. Os agonistas mostram seletividade pelo estado ativado; os antagonistas não exibem seletividade. Esse modelo, embora útil, não é capaz de explicar a complexidade da ação dos agonistas.
- Os *agonistas inversos* apresentam seletividade pelo estado de repouso do receptor. Esse fato é importante apenas em situações incomuns nas quais os receptores

mostram uma *atividade constitutiva*.

- *Moduladores alostéricos* se ligam a locais no receptor diferentes do local de ligação do agonista e conseguem modificar a atividade do agonista.

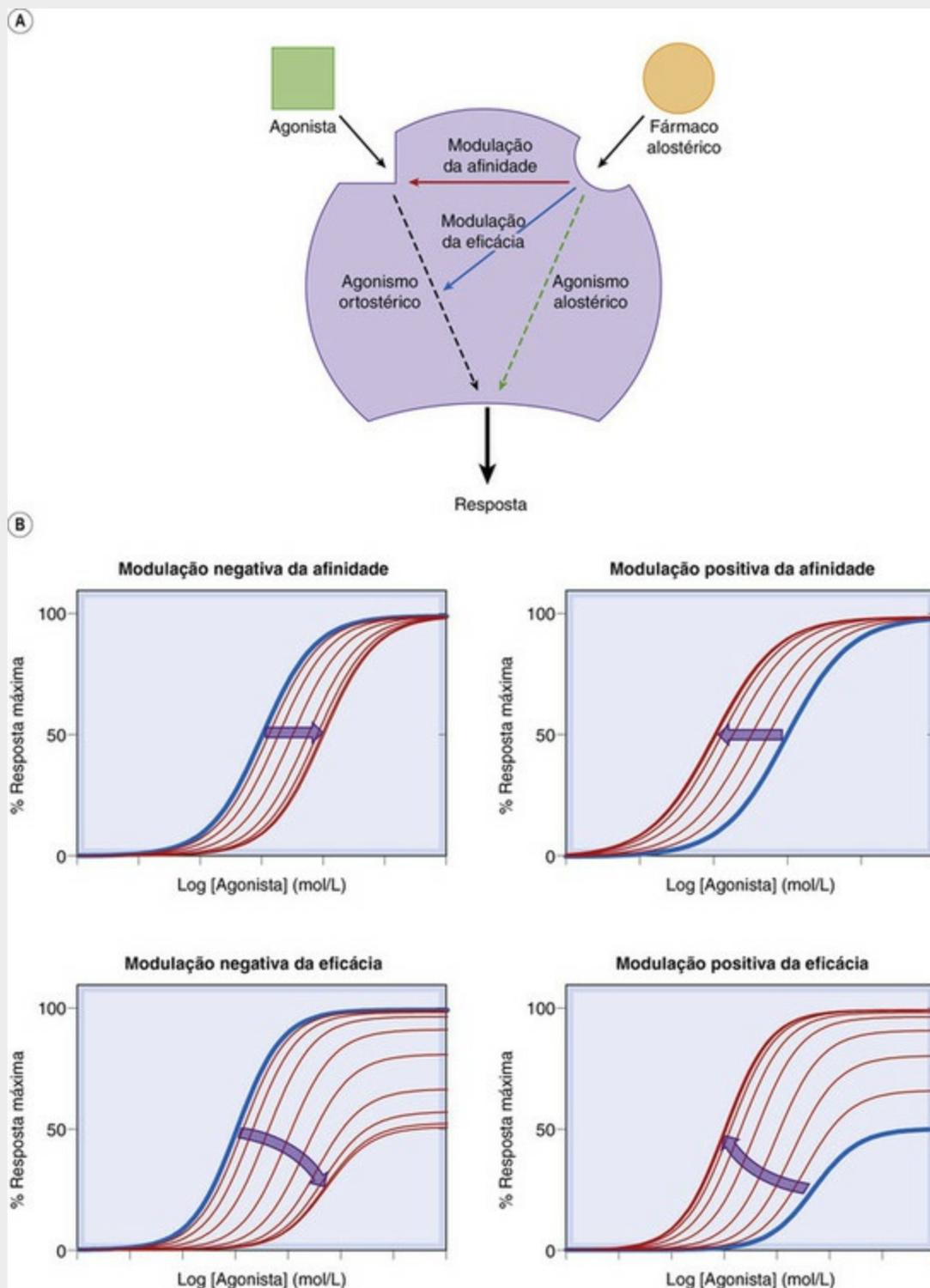


FIG. 2.11 Modulação alostérica.

[A] Fármacos alostéricos se ligam a um local do receptor diferente dos agonistas “tradicionais” (hoje em dia, frequentemente referidos como agonistas “ortostéricos”). Estes podem modificar a atividade do receptor por (i) alteração da afinidade do agonista, (ii) alteração da eficácia do agonista ou (iii) desencadeando eles mesmos, diretamente, a resposta. **[B]** Efeitos dos moduladores alostéricos modificadores de afinidade e eficácia, na curva de concentração × efeito de um agonista (linha azul). Na presença do modulador alostérico, a curva de concentração × efeito do agonista (ilustrado em vermelho) é alterada, de maneira determinada pelo tipo de modulador alostérico, até o efeito máximo do modulador ser alcançado. (Imagem [A] adaptada com permissão de [Conn et al., 2009](#) Nature Rev Drug Discov 8, 41-54; panel [B] courtesy of AChristopoulos.)

Outros mecanismos também podem ser responsáveis por interações inibitórias entre os fármacos. Os mais importantes são:

- antagonismo químico;
- antagonismo farmacocinético;
- bloqueio da relação receptor-resposta;
- antagonismo fisiológico.

Antagonismo químico

O antagonismo químico refere-se à situação pouco comum em que duas substâncias se combinam em solução; como consequência, o efeito do fármaco ativo é perdido. Exemplos disso incluem o uso de agentes quelantes (p. ex., **dimercaprol**) que se ligam a metais pesados e, dessa forma, reduzem sua toxicidade, e o uso do anticorpo neutralizante **infiximabe**, que tem uma ação anti-inflamatória devido à sua habilidade de sequestrar o fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumor necrosis factor*, uma citocina inflamatória; [Cap. 18](#)).

Antagonismo farmacocinético

O antagonismo farmacocinético descreve a situação em que o “antagonista” reduz de fato a concentração do fármaco ativo em seu ponto de ação. Isso pode ocorrer de várias maneiras. A velocidade de degradação metabólica do fármaco ativo pode ser aumentada (p. ex., redução do efeito anticoagulante da **varfarina** quando se administra um agente que acelera seu metabolismo hepático, como a **fenitoína**; [Caps. 9 e 57](#)). Outra possibilidade é a velocidade de absorção do fármaco ativo no trato gastrointestinal ser reduzida, ou a velocidade de eliminação renal ser aumentada. São comuns as interações desse tipo, discutidas com mais detalhes no [Capítulo 56](#), e podem ter importância na prática clínica.

Bloqueio da relação receptor-resposta

O antagonismo não competitivo descreve a situação em que o antagonista bloqueia, em algum ponto adiante do local de ligação no receptor, a cadeia de eventos que leva à produção de uma resposta pelo agonista. Por exemplo, a **cetamina** entra no poro do canal iônico do receptor NMDA ([Cap. 38](#)), bloqueando-o e, assim, impedindo o fluxo iônico através dos canais. Fármacos como o **verapamil** e o **nifedipino** impedem o influxo de Ca^{2+} através da membrana celular ([Cap. 22](#)) e, dessa maneira, bloqueiam, de forma não seletiva, a contração do músculo liso produzida por outros fármacos, atuando em qualquer receptor que se acople a esses canais de cálcio. Em regra, a consequência será a redução da inclinação e do efeito máximo da curva log da concentração *versus* efeito do agonista, porém também é possível ocorrer algum grau de deslocamento da curva para a direita.

Antagonismo fisiológico

Antagonismo fisiológico é uma expressão livremente utilizada para descrever a interação

entre dois fármacos cujas ações opostas no organismo tendem a se anular mutuamente. Por exemplo, a **histamina** age sobre os receptores das células parietais da mucosa gástrica estimulando a secreção ácida, enquanto o **omeprazol** bloqueia esse efeito por meio da inibição da bomba de prótons; pode-se dizer que esses fármacos atuam como antagonistas fisiológicos.



Antagonismo farmacológico

O antagonismo farmacológico ocorre por meio de vários mecanismos:

- antagonismo químico (interação em solução);
- antagonismo farmacocinético (um fármaco que afeta a absorção, o metabolismo ou a eliminação de outro);
- antagonismo competitivo (ambos os fármacos ligam-se ao mesmo receptor); esse antagonismo pode ser reversível ou irreversível;
- interrupção da relação receptor-resposta;
- antagonismo fisiológico (dois agentes que produzem efeitos fisiológicos opostos).

Dessensibilização e tolerância

Com frequência, o efeito de um fármaco diminui gradualmente quando é administrado de maneira contínua ou repetida. *Dessensibilização* e *taquifilaxia* são termos sinônimos utilizados para descrever esse fenômeno, que, muitas vezes, se desenvolve em poucos minutos. Já o termo *tolerância* é convencionalmente empregado para descrever uma diminuição mais gradual da responsividade a um fármaco, que leva horas, dias ou semanas para se desenvolver, porém a distinção entre esses termos não é muito precisa. Às vezes, o termo *refratariedade* também é empregado, principalmente em relação à perda da eficácia terapêutica. *Resistência a um fármaco* é uma expressão utilizada para descrever a perda de eficácia dos fármacos antimicrobianos ou antineoplásicos ([Caps. 50 e 56](#)). Muitos mecanismos diferentes podem dar origem a esse tipo de fenômeno. Eles englobam:

- alteração em receptores;
- translocação de receptores;
- depleção de mediadores;
- aumento da degradação metabólica do fármaco;
- adaptação fisiológica;
- extrusão ativa do fármaco das células (relevante principalmente na quimioterapia antineoplásica; [Cap. 56](#)).

Alteração em receptores

Entre os receptores diretamente acoplados a canais iônicos ([Cap. 3](#)), com frequência a

dessensibilização é rápida e pronunciada. Na junção neuromuscular (Fig. 2.12A), o estado dessensibilizado é causado por uma alteração conformacional do receptor, que produz estreita ligação da molécula do agonista com o receptor, sem que ocorra abertura do canal iônico. A fosforilação de regiões intracelulares da proteína receptora consiste em um mecanismo secundário, mais lento, por meio do qual os canais iônicos se tornam dessensibilizados.

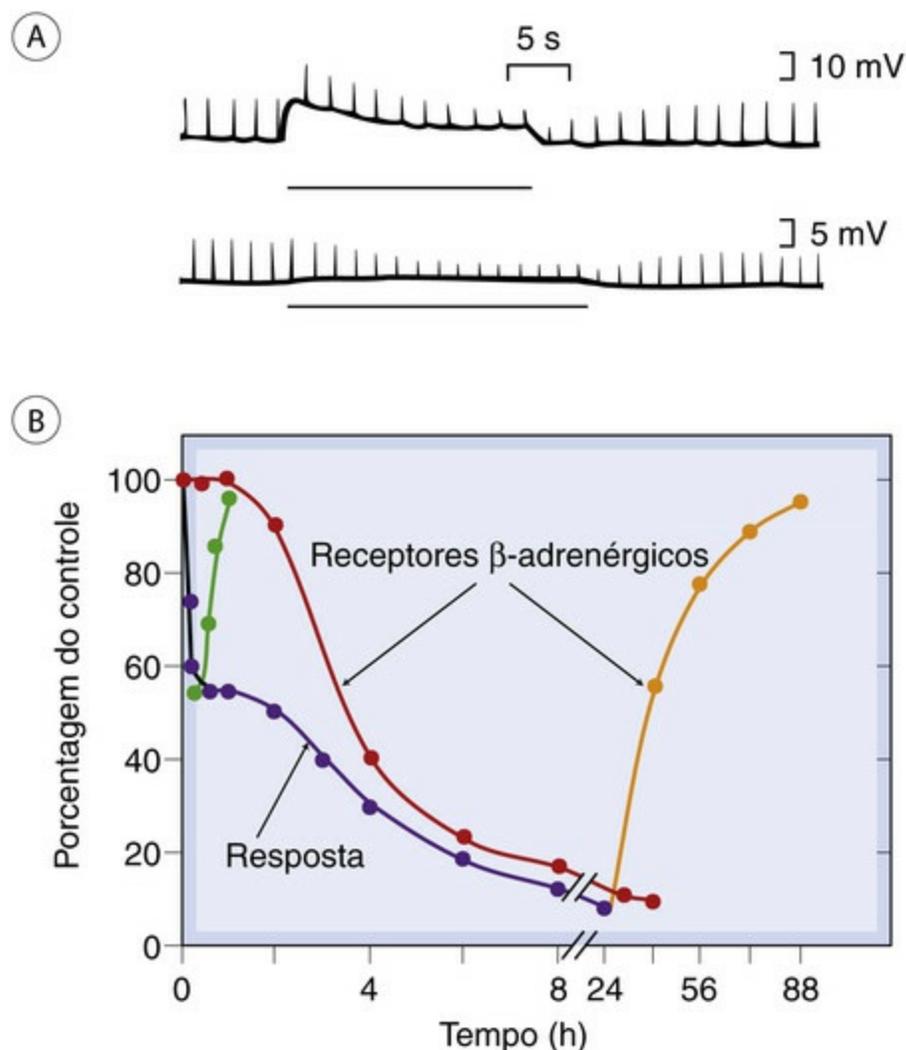


FIG. 2.12 Dois tipos de dessensibilização de receptores.

[A] Acetilcolina (ACh) em placa terminal motora de rã. Despolarizações breves (deflexões para cima) são produzidas por pulsos curtos de ACh liberada de uma micropipeta. Um pulso longo (linha horizontal) faz com que a resposta decline por um período de cerca de 20 segundos por causa da dessensibilização, e a recuperação ocorre em um período semelhante. **[B]** Receptores β -adrenérgicos de células de glioma de ratos em cultura de tecido. Adicionou-se isoprenalina (1 $\mu\text{mol/l}$) no tempo zero. Em seguida, a resposta da adenilil ciclase e a densidade de β -adrenérgicos foram medidas em vários momentos. Durante a fase de desacoplamento inicial, a resposta (linha violeta) declina, sem que ocorra alteração na densidade de receptores (linha vermelha). Após, a resposta declina mais, simultaneamente com o desaparecimento dos receptores da membrana por internalização. As linhas verde e laranja mostram a recuperação da resposta e a densidade de receptores após a isoprenalina ter sido removida na fase inicial ou tardia. (De: **[A]** Katz B, Thesleff S 1957 J Physiol 138: 63; **[B]** Perkins JP 1981 Trends Pharmacol Sci 2: 326.)

A maioria dos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3) também apresenta dessensibilização (Fig. 2.12B). A fosforilação do receptor interfere em sua capacidade de

ativar as cascatas dos segundos mensageiros, embora o receptor ainda seja capaz de se ligar à molécula do agonista. Os mecanismos moleculares desse “desacoplamento” são descritos adiante, no [Capítulo 3](#). Em geral, esse tipo de dessensibilização leva de segundos a minutos para se desenvolver, recuperando-se quando o agonista é removido.

É possível perceber que o modelo dos dois estados em sua forma simples, anteriormente discutido, necessita ser reelaborado para incorporar os estados “dessensibilizados” do receptor.

Translocação de receptores

A exposição prolongada a agonistas muitas vezes causa diminuição gradual do número de receptores expressos na superfície das células, em consequência da *internalização* desses receptores. A ocorrência desse fenômeno com os receptores β -adrenérgicos é mostrada na [Figura 2.12B](#). Trata-se de um processo mais lento do que o desacoplamento anteriormente descrito. Alterações similares foram descritas no caso de outros tipos de receptor, inclusive aqueles que se ligam a diversos peptídeos. Os receptores internalizados são levados para dentro da célula por endocitose de porções da membrana, um processo que, em geral, depende da fosforilação do receptor e da subsequente ligação de proteínas *arrestina* ao receptor fosforilado ([Cap. 3, Fig. 3.16](#)). Esse tipo de adaptação é comum com receptores para hormônios e tem relevância incontestável para os efeitos produzidos por fármacos administrados por períodos prolongados. Em geral, representa uma complicação indesejada quando associada a fármacos empregados na prática clínica.

Depleção de mediadores

Em alguns casos, a dessensibilização está associada à depleção de uma substância intermediária essencial. Fármacos como a **anfetamina**, que age liberando aminas das terminações nervosas ([Caps. 14 e 48](#)), exibem acentuada taquifilaxia, em função de os depósitos de aminas serem esgotados.

Alteração no metabolismo dos fármacos

A tolerância a alguns fármacos, por exemplo, **barbitúricos** ([Cap. 44](#)) e **etanol** ([Cap. 49](#)), ocorre, em parte, porque a administração repetida da mesma dose leva a uma redução progressiva da concentração plasmática do fármaco, em virtude do aumento de sua degradação metabólica. Em geral, o grau de tolerância resultante é moderado e, no caso dos dois exemplos apresentados, outros mecanismos contribuem para a significativa tolerância que ocorre. Por outro lado, a tolerância pronunciada aos **nitrovasodilatadores** ([Caps. 20 e 22](#)) resulta principalmente da diminuição do metabolismo, que reduz a liberação do mediador ativo, o óxido nítrico.

Adaptação fisiológica

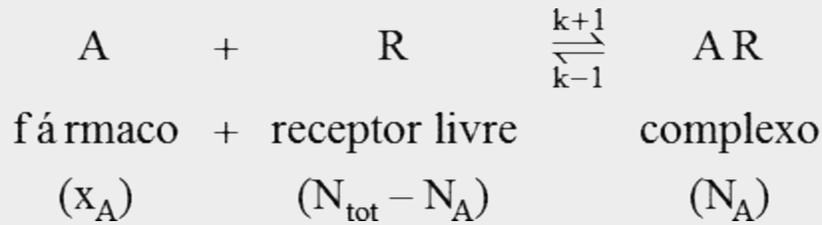
Pode ocorrer diminuição do efeito de um fármaco quando esse efeito é anulado por uma resposta homeostática. Por exemplo, o efeito redutor da pressão arterial exercido pelos **diuréticos tiazídicos** é limitado por causa da gradual ativação do sistema renina-angiotensina ([Cap. 22](#)). Tais mecanismos homeostáticos são muito comuns e, quando ocorrem lentamente, o resultado é um gradual desenvolvimento de tolerância. É fato comum que muitos efeitos farmacológicos colaterais, como náuseas e sonolência, tendem a diminuir, ainda que a administração do fármaco seja mantida. Supõe-se que algum tipo de adaptação fisiológica ocorra, presumivelmente associada à expressão alterada de um gene que acarreta alteração dos níveis de várias moléculas reguladoras, mas pouco se sabe acerca dos mecanismos envolvidos.

Aspectos quantitativos das interações fármaco-receptor

▼ Apresentamos aqui alguns aspectos da chamada *teoria do receptor*, que se baseia na aplicação da Lei da Ação das Massas às interações fármaco-receptor e forma uma boa base para a interpretação de grande número de dados quantitativos experimentais ([Colquhoun, 2006](#)).

Reação de ligação (*binding*)

▼ A primeira etapa da ação farmacológica sobre receptores específicos consiste na formação de um complexo fármaco-receptor reversível, sendo as reações governadas pela Lei da Ação das Massas. Suponhamos que um pedaço de tecido, como o músculo cardíaco ou o músculo liso, contenha um número total de receptores, N_{tot} , para um agonista como a epinefrina. Quando esse tecido é exposto a uma concentração x_A de epinefrina e atinge um estado de equilíbrio, certo número de receptores, N_A , fica ocupado, e o número de receptores vagos é reduzido para $N_{tot} - N_A$. Em geral, o número de moléculas de epinefrina aplicadas ao tecido em solução excede em muito o N_{tot} razão pela qual a reação de ligação não reduz de modo apreciável o valor de x_A . A magnitude da resposta produzida pela epinefrina está associada (mesmo que não saibamos como) ao número de receptores ocupados, sendo, pois, útil levar em conta a relação quantitativa existente entre N_A e x_A . A reação pode ser representada da seguinte forma:



A Lei da Ação das Massas (que afirma que a velocidade de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes) pode ser aplicada a essa reação.

$$\text{Velocidade da reação direta} = k_{+1}x_A(N_{\text{tot}} - N_A) \quad (2.1)$$

$$\text{Velocidade da reação inversa} = k_{-1}N_A$$

$$\text{No equilíbrio, as duas velocidades são iguais:} \quad (2.2)$$

$$k_{+1}x_A(N_{\text{tot}} - N_A) = k_{-1}N_A$$

A *constante de afinidade* da ligação é dada por k_{+1}/k_{-1} e, segundo a Equação 2.3, é (2.3) igual a $N_A/x_A(N_{\text{tot}} - N_A)$. Infelizmente, esta tem unidades de concentração recíproca (l/mol), cujo uso, para alguns de nós, é um pouco difícil. Em consequência, os farmacologistas tendem a usar a recíproca da constante de afinidade, a *constante de equilíbrio* (K_A), que tem unidades de concentração (mol/l).

$$K_A = k_{-1} / k_{+1} = x_A(N_{\text{tot}} - N_A) / N_A$$

A proporção de receptores ocupados, ou seja, a ocupação (p_A), é igual a N_A/N_{tot} (2.4) que é independente de N_{tot} .

$$p_A = \frac{x_A}{x_A + k_{-1}/k_{+1}} = \frac{x_A}{x_A + K_A}$$

Assim, se a constante de equilíbrio de um fármaco for conhecida, podemos (2.5) calcular a proporção de receptores que este irá ocupar, em qualquer concentração.

A Equação 2.5 pode ser escrita da seguinte forma:

$$p_A = \frac{x_A / K_A}{x_A / K_A + 1}$$

Esse importante resultado é conhecido como equação de Hill-Langmuir.⁵ (2.6)

A constante de equilíbrio, K_A , é uma característica do fármaco e do receptor, tem as dimensões da concentração e é numericamente igual à concentração do fármaco necessária para, em equilíbrio, ocupar 50% dos locais. (Na Equação 2.5, observe que, quando $x_A = K_A$, $p_A = 0,5$.) Quanto maior for a afinidade do fármaco pelos receptores, menor será o valor de K_A . A Equação 2.6 descreve a relação existente entre a ocupação e a concentração do fármaco, gerando uma curva característica conhecida como *hipérbole retangular*, conforme mostra a Figura 2.13A. Em farmacologia, é comum o uso de escala logarítmica para a concentração, o que converte a hipérbole em uma curva sigmoide simétrica (Fig. 2.13B).

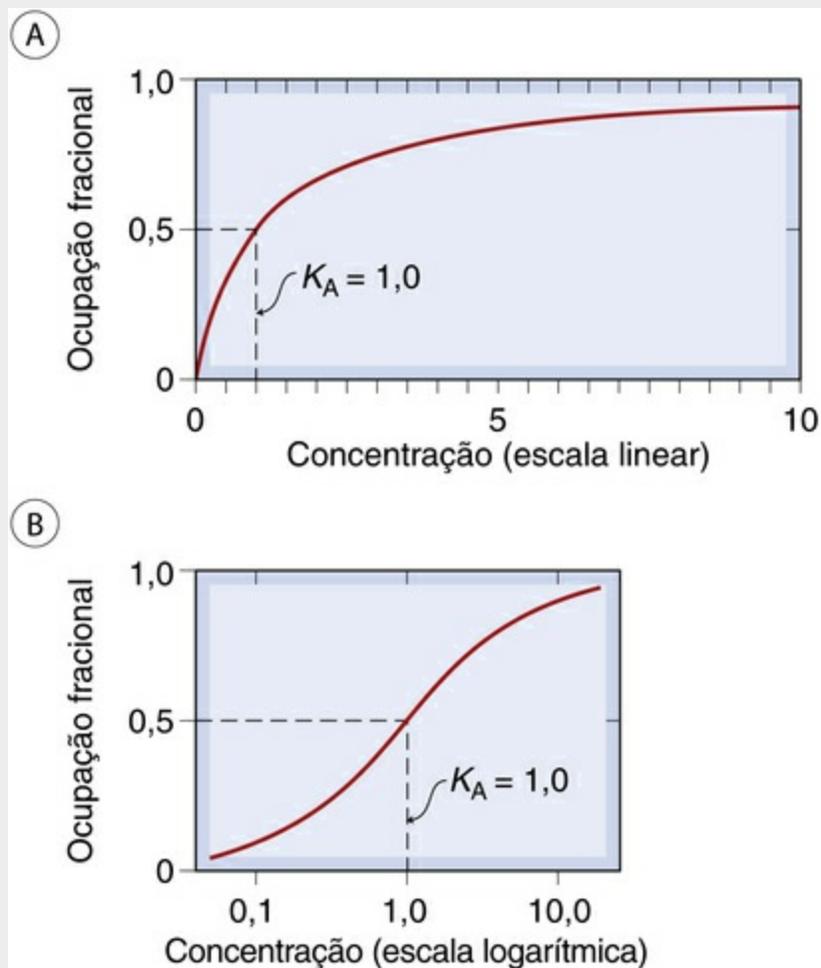


FIG. 2.13 Relação teórica entre ocupação e concentração do ligante. A relação está graficamente representada de acordo com a Equação 2.5. **[A]** A curva obtida com o uso de escala linear para a concentração configura-se como uma hipérbole retangular. **[B]** A curva obtida com o uso de escala logarítmica para a concentração mostra-se como uma sigmoide simétrica.

O mesmo tratamento é dispensado na análise dos dados obtidos em experimentos nos quais a ligação do fármaco é medida diretamente (pág. 9, Fig. 2.2). Nesse caso, a relação existente entre a quantidade ligada (B) e a concentração do ligante (x_A) deve ser:

$$B = B_{\max} x_A / (x_A + K_A)$$

onde B_{\max} corresponde ao número total de pontos de ligação de preparação (2.7) (frequentemente expresso em pmol/mg de proteína). Para exibir os resultados de forma linear, a Equação 2.6 pode ser rearranjada da seguinte maneira:

$$B / x_A = B_{\max} / (K_A - B / K_A)$$

O gráfico de $B/x_A \times B$ (conhecido como *gráfico de Scatchard*) fornece uma reta a **(2.8)** partir da qual tanto $B_{\text{máx}}$ quanto K_A podem ser estimados. Sob o ponto de vista estatístico, esse procedimento não está isento de problemas e, atualmente, é comum o cálculo desses parâmetros a partir dos valores de ligação não transformados por um método de ajuste de curvas não lineares iterativo.

Até aqui, nossa análise levou em conta apenas a ligação de um ligante a uma população homogênea de receptores. Para nos aproximarmos da farmacologia real, precisamos considerar (a) o que acontece quando mais de um ligante está presente e (b) de que maneira a resposta tecidual está relacionada com a ocupação dos receptores.

⁵A. V. Hill publicou essa equação pela primeira vez em 1909, quando ainda era estudante de Medicina. Langmuir, um físico-químico que trabalhava com adsorção de gases, derivou a equação de maneira independente em 1916. Posteriormente, ambos receberam prêmios Nobel. Até recentemente, essa equação era conhecida pelos farmacologistas como a equação de Langmuir, embora Hill mereça o crédito.

Ligação quando mais de um fármaco está presente

▼ Suponhamos que dois fármacos, A e B, que se ligam ao mesmo receptor com as constantes de dissociação K_A e K_B , respectivamente, estejam presentes nas concentrações x_A e x_B . Se os dois fármacos competem entre si (*i. e.*, o receptor é capaz de acomodar apenas um deles por vez), então, ao aplicarmos o mesmo raciocínio utilizado na situação anteriormente descrita, que envolve apenas um fármaco, a ocupação dos receptores pelo fármaco A será dada por:

$$p_A = \frac{x_A / K_A}{x_A / K_A + x_B / K_B + 1}$$

A comparação desse resultado com a Equação 2.5 mostra que, conforme **(2.9)** esperado, a adição do fármaco B reduz a ocupação dos receptores pelo fármaco A. A **Figura 2.4A** (pág. 10) mostra as curvas de ligação previstas para A na presença de concentrações crescentes de B, revelando um desvio sem qualquer alteração na inclinação ou no valor máximo, o que caracteriza o efeito farmacológico de um antagonista competitivo (**Fig. 2.5**). O grau do desvio para a direita, em escala logarítmica, representa o valor da razão r_A (dada por x_A' / x_A , onde x_A' corresponde à concentração aumentada de A), por meio da qual a concentração do fármaco A precisa ser elevada de tal modo que ele possa superar a competição realizada por B. O rearranjo da Equação 2.9 mostra que

$$r_A = (x_B / K_B) + 1$$

Assim, r_A depende apenas da concentração e da constante de equilíbrio do (2.10) fármaco competidor B, e não da concentração ou da constante de equilíbrio de A.

Se A for um agonista, e B, um antagonista competitivo, supondo-se que a resposta do tecido seja uma função de p_A , e não necessariamente uma função linear, então o valor de r_A determinado pelo desvio da curva da concentração do agonista \times efeito em diferentes concentrações do antagonista poderá ser utilizado para estimar a constante de equilíbrio K_B do antagonista. Tais estimativas farmacológicas de r_A são, em geral, denominadas *razões de dose relativa ao agonista* (mais apropriadamente razões de concentração, embora a maioria dos farmacologistas utilize o termo impróprio, mais antigo). Essa Equação (2.10) simples e muito útil é conhecida como *equação de Schild*, em homenagem ao farmacologista que a utilizou pela primeira vez para analisar o antagonismo farmacológico.

A Equação 2.10 pode ser logaritmicamente expressa ao se assumir a seguinte forma:

$$\log(r_A - 1) = \log x_B - \log K_B$$

Assim, o gráfico de $\log (r_A - 1) \times \log x_B$, geralmente chamado gráfico de (2.11) Schild (como mostra a Fig. 2.5), deve originar uma linha reta com inclinação unitária (*i. e.*, seu gradiente é igual a 1) que intercepta o eixo das abscissas em um ponto igual ao $\log K_B$. Adotando a notação usada em pH e pK, a potência do antagonista pode ser expressa como um valor de pA_2 ; em condições de antagonismo competitivo, $pA_2 = -\log K_B$. Numericamente, pA_2 é definido como o logaritmo negativo da concentração molar do antagonista necessária para produzir uma razão de dose relativa ao agonista igual a 2. Como ocorre com a notação pH, sua principal vantagem é produzir números simples, um pA_2 de 6,5 equivale a um K_B de $3,2 \times 10^{-7}$ mol/l.

Essa análise do antagonismo competitivo mostra as seguintes características da razão de dose r :

- Depende apenas da concentração e da constante de equilíbrio do antagonista, e não da dimensão da resposta que é escolhida como ponto de referência para as medições (desde que seja submáxima).
- Não depende da constante de equilíbrio do agonista.
- Aumenta linearmente com x_B , e a inclinação da curva do gráfico $(r_A - 1) \times x_B$ é igual a $1/K_B$; essa relação, por ser independente das características do agonista, deve ser a mesma para um antagonista *versus* todos os agonistas que atuam sobre a mesma população de receptores.

Essas características foram comprovadas em muitos exemplos de antagonismo

competitivo (Fig. 2.5).

Nesta seção, evitamos nos aprofundar e simplificamos consideravelmente a teoria. À medida que aprendemos mais acerca de como os receptores atuam, em nível molecular, para produzir seus efeitos biológicos (Cap. 3), as deficiências desse tratamento teórico tornam-se mais evidentes. O modelo dos dois estados pode ser incorporado sem dificuldade, mas surgem complicações quando incluímos o envolvimento das proteínas G (Cap. 3) no esquema de reações (uma vez que elas alteram o equilíbrio entre R e R*), e também quando levamos em conta o fato de que a “ativação” dos receptores não constitui um processo simples do tipo liga-desliga, como supõe o modelo dos dois estados, mas sim um processo que pode assumir diferentes formas. Mesmo com os esforços feitos pelos teóricos para levar em conta essas possibilidades, as moléculas parecem sempre estar um passo adiante. Não obstante, esse tipo de teoria básica aplicada ao modelo dos dois estados continua a ser uma base útil para o desenvolvimento de modelos quantitativos da ação dos fármacos. Recomenda-se o livro de Kenakin (1997) para uma introdução ao assunto, e a revisão feita posteriormente por esse mesmo autor (Kenakin e Christopoulos, 2011) apresenta uma descrição detalhada acerca do valor da quantificação no estudo da ação dos fármacos.



Ligação de fármacos aos receptores

- A ligação dos fármacos aos receptores obedece, necessariamente, à *Lei da Ação das Massas*.
- No equilíbrio, a ocupação dos receptores está relacionada à concentração do fármaco, de acordo com a *equação de Hill-Langmuir* (2.5).
- Quanto maior a afinidade do fármaco pelo receptor, menor a concentração do fármaco na qual ele produz determinado nível de ocupação.
- Os mesmos princípios são válidos quando dois ou mais fármacos competem entre si pelos mesmos receptores; cada um tem o efeito de reduzir a afinidade aparente do outro.

Natureza dos efeitos farmacológicos

Ao discutirmos, neste capítulo, como os fármacos agem, enfocamos principalmente as consequências da ativação dos receptores. Informações detalhadas sobre os receptores e seu vínculo com os efeitos que ocorrem na célula são trazidas no [Capítulo 3](#). Agora temos uma compreensão razoavelmente boa do que se passa no âmbito celular. Contudo, é importante, especialmente quando consideramos os fármacos no contexto terapêutico, o fato de que seus efeitos diretos sobre a função celular geralmente levam a efeitos secundários, retardados, que, com frequência, são altamente relevantes na prática clínica

tanto com relação à eficácia terapêutica quanto no que diz respeito aos efeitos adversos (Fig. 2.14). Por exemplo, a ativação de um receptor β -adrenérgico do coração (Caps. 3 e 21) produz rápidas alterações no funcionamento do músculo cardíaco, mas também alterações mais lentas (de minutos a horas) no estado funcional dos receptores (p. ex., dessensibilização), e até alterações mais lentas ainda (de horas a dias) na expressão gênica que produzem mudanças em longo prazo (p. ex., hipertrofia) na estrutura e na função cardíacas. Os opioides (Cap. 42) produzem efeito analgésico imediato, mas, após algum tempo, sobrevêm tolerância e dependência, e, em alguns casos, dependência em longo prazo. Nesses exemplos, e em muitos outros, a natureza do mecanismo envolvido não é clara, embora, como regra geral, qualquer mudança fenotípica que surja em longo prazo envolva, necessariamente, alterações na expressão genética. Fármacos são frequentemente utilizados no tratamento de condições crônicas, e a compreensão dos efeitos farmacológicos que se manifestam no longo prazo, bem como dos agudos, está se tornando cada vez mais importante. Tradicionalmente, os farmacologistas tendem a se concentrar nas respostas fisiológicas que se manifestam no curto prazo, cujo estudo é muito mais fácil que o dos efeitos retardados. Atualmente, o enfoque está em franca mudança.



Efeitos farmacológicos

- Os fármacos agem principalmente sobre alvos celulares, produzindo efeitos em diferentes níveis funcionais (p. ex., em nível bioquímico celular e em níveis fisiológico e estrutural).
- O efeito direto do fármaco sobre seu alvo produz respostas agudas no âmbito da bioquímica celular ou fisiológico.
- Respostas agudas geralmente conduzem a *efeitos retardados que se manifestam no longo prazo*, como dessensibilização ou infrarregulação (*down-regulation*) dos receptores, hipertrofia, atrofia ou remodelamento dos tecidos, tolerância e dependência.
- As respostas retardadas que se manifestam em longo prazo resultam de alterações na expressão de genes, embora os mecanismos por meio dos quais os efeitos agudos provocam tais alterações sejam, muitas vezes, pouco compreendidos.
- Os efeitos terapêuticos podem basear-se nas respostas agudas (p. ex., uso de fármacos broncodilatadores para tratar a asma; Cap. 28) ou nas respostas tardias (p. ex., antidepressivos; Cap. 47).

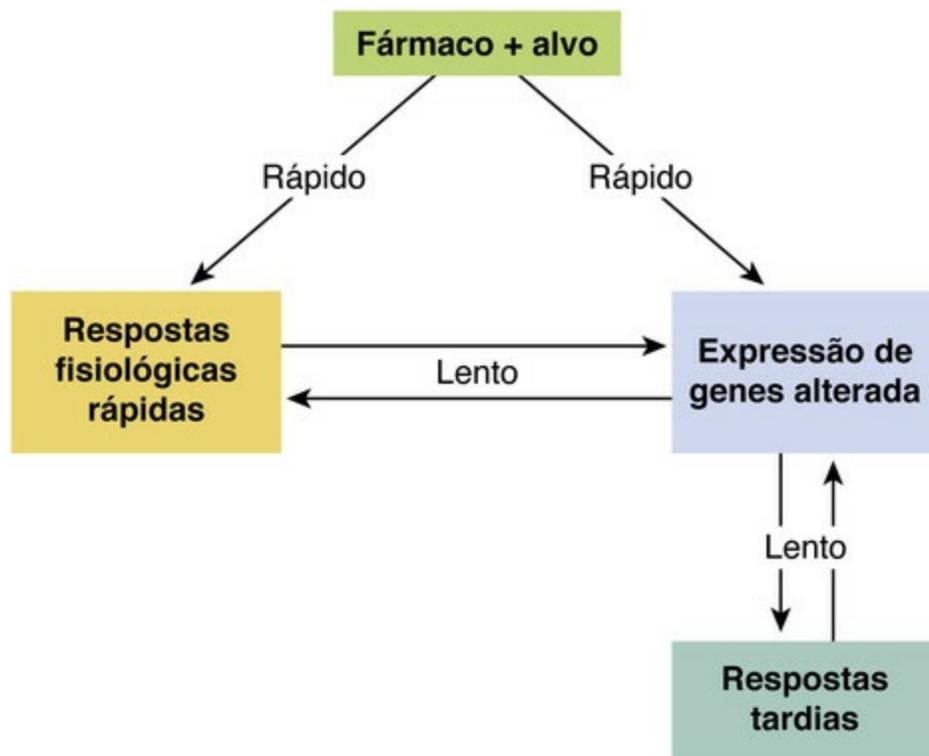


FIG. 2.14 Respostas imediatas e tardias aos fármacos.

Muitos fármacos agem diretamente sobre seus alvos (seta que desce pelo lado esquerdo), produzindo resposta fisiológica imediata. Se essa situação se mantiver, provavelmente causará alterações na expressão de genes que darão origem a efeitos tardios. Alguns fármacos (seta que desce pelo lado direito) agem primariamente sobre a expressão de genes, produzindo respostas fisiológicas tardias. Os fármacos também podem agir pelas duas vias. Observe a interação bidirecional entre expressão de genes e resposta.

Referências e leitura complementar

Geral

- Alexander, S. P.H., Benson, H. E., Faccenda, E., et al. The Concise Guide to Pharmacology 2013/2014. *Br. J. Pharmacol. Special Issue*. 2013; 170(8):1449–1896. (Dados resumidos sobre uma vasta gama de receptores, canais iônicos, transportadores e enzimas, e dos fármacos que interagem com estes – o artigo tem valor como referência)
- Colquhoun, D. The quantitative analysis of drug–receptor interactions: a short history. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27:149–157. (Relato esclarecedor para os interessados nas origens de uma das ideias centrais da farmacologia)
- Franks, N. P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9:370–386.
- Kenakin, T. *Pharmacologic Analysis of Drug–Receptor Interactions*, third ed. New York: Lippincott-Raven; 1997. (Livro detalhado e útil que aborda, de modo mais profundo, a maior parte do assunto apresentado neste capítulo)
- Kenakin, T., Christopoulos, A. Signalling bias in new drug discovery: detection, quantification and therapeutic impact. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013; 12:205–216. (Discussão detalhada das dificuldades na medição da eficácia e da tendência de agonistas)
- Neubig, R., Spedding, M., Kenakin, T., Christopoulos, A. International Union of Pharmacology Committee on receptor nomenclature and drug classification: XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55:597–606. (Resumo dos termos e símbolos aprovados pela IUPHAR relativos aos receptores farmacológicos – texto útil como fonte de

Rang, H. P. The receptor concept: pharmacology's big idea. *Br. J. Pharmacol.*. 2006; 147(Suppl. 1):9–16. (Breve revisão da origem e da situação atual do conceito de receptor)

Stephenson, R. P. A modification of receptor theory. *Br. J. Pharmacol.*. 1956; 11:379–393. (Análise clássica da ação dos receptores que introduz o conceito de eficácia)

Mecanismos receptores: agonistas e eficácia

Bond, R. A., Ijzerman, A. P. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. *Trends Pharmacol. Sci.*. 2006; 27:92–96. (Discussão das consequências fisiopatológicas da ativação constitutiva do receptor e do potencial terapêutico de agonistas inversos – principalmente hipotéticos até o momento, mas com implicações importantes)

Bond, R. A., Leff, P., Johnson, T. D., et al. Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the β 2-adrenoceptor. *Nature*. 1995; 374:270–276. (Estudo com implicações clínicas importantes, que mostra que a superexpressão dos receptores β -adrenérgicos resulta na ativação constitutiva de receptores)

Conn, P. J., Christopoulos, A., Lindsley, C. W. Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.*. 2009; 8:41–54. (Evidência como os fármacos que atuam em pontos alostéricos têm potencial terapêutico)

Costa, T., Cotecchia, S. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*. 2005; 26:618–624. (Revisão cuidadosa e clara das ideias relativas à ativação constitutiva de receptores e aos agonistas inversos)

De Ligt, R. A.F., Kourounakis, A. P., Ijzerman, A. P. Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. *Br. J. Pharmacol.*. 2000; 130:1–12. (Artigo de revisão útil que fornece muitos exemplos de receptores, ativados constitutivamente e agonistas inversos, e discute a importância desses conceitos para os mecanismos mórbidos e para a descoberta de fármacos)

Kelly, E. Efficacy and ligand bias at the μ -opioid receptor. *Br. J. Pharmacol.*. 2013; 169:1430–1446. (Descrição clara sobre os problemas da medição da eficácia, bem como discussão sobre um agonista tendencioso em um importante receptor cerebral)

Kenakin, T., Christopoulos, A. Analytical pharmacology: the impact of numbers on pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.*. 2011; 32:189–196. (Tratamento hipotético que tenta levar em conta o conhecimento recém-adquirido sobre a função dos receptores em nível molecular)

May, L. T., Leach, K., Sexton, P. M., Christopoulos, A. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*. 2007; 47:1–51. (Revisão abrangente que descreve as características, os mecanismos e as implicações farmacológicas das interações alostéricas nos GPCRs)

Seifert, R., Wenzel-Seifert, K. Constitutive activity of G-protein-coupled receptors: cause of disease and common properties of wild-type receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*. 2002; 366:381–416. (Artigo de revisão detalhado que enfatiza que os receptores ativados de modo constitutivo são comuns e estão associados a várias condições mórbidas importantes)

¹Se investigarmos com afinco, encontraremos exceções ao aforisma de Ehrlich – são os fármacos que agem sem se ligar a nenhum dos constituintes teciduais (p. ex., diuréticos osmóticos, purgativos osmóticos, antiácidos e agentes quelantes de metais pesados). Contudo, aquele princípio permanece verdadeiro para a maioria dos fármacos.

⁴Na formulação de Stephenson, eficácia é a recíproca da ocupação necessária para produzir 50% da resposta máxima, logo $e = 25$ significa que 50% da resposta máxima ocorre com 4% de ocupação. Não existe limite superior teórico para a

eficácia.

Como agem os fármacos: aspectos moleculares

Considerações gerais

Neste capítulo, passamos dos princípios gerais da ação dos fármacos esboçados no [Capítulo 2](#) às moléculas que estão envolvidas no reconhecimento dos sinais químicos e em sua tradução em respostas celulares. A farmacologia molecular vem avançando rapidamente, e o novo conhecimento está mudando nossa compreensão sobre a ação dos fármacos e também abrindo muitas novas possibilidades terapêuticas, discutidas mais adiante, em outros capítulos.

Em primeiro lugar, consideraremos os tipos de proteínas-alvo sobre as quais os fármacos agem. A seguir, descreveremos as principais famílias de receptores e canais iônicos que foram reveladas por clonagem e estudos estruturais. Por fim, discutiremos as várias formas de conexão receptor-efetor (mecanismos de transdução de sinal) por meio das quais os receptores são acoplados à regulação da função celular. A relação entre estrutura molecular de um receptor e sua ligação funcional a um tipo particular de sistema efetor é o tema principal. Nos próximos dois capítulos, veremos como esses eventos moleculares alteram aspectos importantes da função celular – uma base útil para a compreensão dos efeitos dos fármacos sobre organismos vivos íntegros. Aprofundamos em mais detalhes do que o necessário para entender a farmacologia de hoje em nível básico, com a intenção de que os estudantes possam, caso queiram, pular ou ler superficialmente esses capítulos sem perder o fio da meada; no entanto, estamos convictos de que a farmacologia de amanhã estará solidamente alicerçada nos avanços da biologia celular e molecular aqui discutidos.

Alvos para a ação de fármacos

Os alvos proteicos para a ação de fármacos sobre as células de mamíferos ([Fig. 3.1](#)) que são descritos neste capítulo podem ser, no geral, divididos em:



FIG. 3.1 Tipos de alvos para a ação de fármacos.

- receptores;
- canais iônicos;
- enzimas;
- transportadores (moléculas carregadoras).

A maioria dos fármacos importantes age sobre um ou outro desses tipos de proteína, mas existem exceções. Por exemplo, a **colchicina**, utilizada no tratamento de ataques agudos de gota (Cap. 26), interage com a proteína estrutural tubulina, enquanto alguns fármacos imunossupressores (p. ex., a **ciclosporina**, Cap. 26) ligam-se a proteínas citosólicas conhecidas como imunofilinas. Anticorpos terapêuticos que agem sequestrando as citocinas (mediadores proteicos envolvidos na inflamação, Cap. 26)

também são usados. Alvos para fármacos quimioterapêuticos (Caps. 50-56), em que a intenção é suprimir os microrganismos invasores ou as células cancerígenas, incluem DNA e constituintes da parede celular, assim como outras proteínas.

Receptores

Os receptores (Fig. 3.1A) são os elementos sensores no sistema de comunicações químicas que coordenam a função de todas as diferentes células do organismo, sendo mensageiros químicos os vários hormônios, transmissores e outros mediadores discutidos na Seção 2 deste livro. Muitos fármacos terapêuticamente úteis agem, ou como agonistas ou como antagonistas, nos receptores de mediadores endógenos conhecidos. Na maior parte dos casos, o mediador endógeno foi descoberto antes – com frequência, muitos anos antes – de o receptor ter sido caracterizado farmacológica e bioquimicamente, mas, nos últimos anos, muitos receptores foram inicialmente identificados com base em suas características farmacológicas ou moleculares. Em alguns casos, como o dos receptores canabinoides e dos receptores opioides (Caps. 19 e 42), os mediadores endógenos foram identificados mais tarde; em outros, conhecidos por *receptores órfãos* (a seguir), o mediador permanece desconhecido, se é que existe.

Canais iônicos

Os canais iônicos¹ são basicamente portões presentes nas membranas celulares, que, de modo seletivo, permitem a passagem de determinados íons, e que são induzidos a se abrir ou se fechar por uma variedade de mecanismos. Os *canais controlados por ligantes* e os *canais controlados por voltagem* são dois tipos importantes. O primeiro abre apenas quando uma ou mais moléculas agonistas são ligadas, e são propriamente classificados como receptores, já que é necessária a ligação de um agonista para que sejam ativados. Os canais controlados por voltagem são regulados não por ligação de um agonista, mas sim por alterações no potencial transmembrana.

De forma geral, os fármacos podem alterar a função dos canais iônicos de várias maneiras:

1. Através da ligação à própria proteína do canal, quer no local de ligação (*ortostérica*) do ligante, quer em outros locais (*alostérica*); ou, no caso mais simples, exemplificado pela ação dos anestésicos locais nos canais de sódio dependentes da voltagem (Cap. 43), a molécula do fármaco liga-se fisicamente ao canal (Fig. 3.1B) e, desse modo, bloqueia a permeabilidade aos íons. Os fármacos que se ligam a locais alostéricos no canal da proteína e que, por essa razão, alteram o sistema de abertura do canal incluem:
 - **benzodiazepínicos** sedativos (Cap. 44). Esses fármacos ligam-se a uma região do complexo receptor-cloreto GABA_A (um canal ativado por ligante) que é diferente do local de ligação de GABA, facilitando a abertura do canal através do neurotransmissor inibitório GABA (Cap. 38);
 - fármacos vasodilatadores da classe **di-hidropiridina** (Cap. 22), que inibem a abertura dos canais de cálcio tipo L (Cap. 4);
 - **sulfonilureias** (Cap. 31), utilizadas no tratamento do diabetes, que atuam no canal de potássio sensível ao ATP das células β pancreáticas e, dessa forma, aumentam a secreção de insulina.

2. Através de ação indireta que envolve a proteína G e outros intermediários (pág. 30).
3. Através da alteração do nível de expressão dos canais iônicos na superfície celular. Por exemplo, a **gabapentina** reduz a incorporação de canais de cálcio do tipo N na membrana plasmática (Cap. 45).

Adiante, apresenta-se um resumo dos diferentes grupos de canais iônicos e de suas funções.

Enzimas

Vários fármacos são direcionados para as enzimas (Fig. 3.1C). Com frequência, a molécula do fármaco é um substrato análogo que age como um inibidor competitivo da enzima (p. ex., o **captopril**, agindo sobre a enzima conversora de angiotensina; Cap. 22); em outros casos, a ligação é irreversível e não competitiva (p. ex., a **aspirina**, agindo no ciclo-oxigenase; Cap. 26). Os fármacos podem também agir como falsos substratos, em que a molécula do fármaco sofre transformações químicas, dando origem a um produto anômalo que perturba a via metabólica normal. Um bom exemplo é o fármaco antineoplásico **fluoruracila**, que substitui a uracila como intermediário na biossíntese das purinas, mas não pode ser convertido em timidilato, bloqueando, assim, a síntese do DNA e impedindo a divisão celular (Cap. 56).

Deve-se mencionar, também, que os fármacos podem exigir degradação enzimática para convertê-los, de forma inativa, a uma pró-droga (ou pró-fármaco, Cap. 9), para a forma ativa (p. ex., o **enalapril** é convertido em enalaprilat por esterases, que inibem a enzima de conversão da angiotensina). Além disso, como discutido no Capítulo 57, a toxicidade do fármaco frequentemente resulta da conversão enzimática da molécula do fármaco para um metabólito reativo. O paracet (Cap. 26) causa dano ao fígado em sua via. No que concerne à ação primária do fármaco, esse é um efeito colateral indesejável, mas de enorme importância prática.

Transportadores

Em geral, a movimentação de íons e pequenas moléculas orgânicas através das membranas celulares ocorre através dos canais (anteriormente) ou através da ação de uma proteína transportadora, visto que as espécies permanentes são, em geral, muito polares (insuficientemente lipossolúveis) para penetrar nas membranas lipídicas por si mesmas (Fig. 3.1D). Muitos desses transportadores são conhecidos; exemplos de alguns com importância farmacológica em particular incluem aqueles responsáveis pelo transporte de íons e muitas moléculas orgânicas pelo túbulo renal, pelo epitélio intestinal e pela barreira hematoencefálica, o transporte de Na^+ e Ca^{2+} para fora das células e a captação dos precursores de neurotransmissores (como a colina) ou dos próprios neurotransmissores (como as aminas e os aminoácidos) pelos terminais nervosos, bem como o transporte de moléculas de fármacos e seus metabólitos através de membranas celulares e barreiras epiteliais. Falaremos mais sobre transportadores nos próximos capítulos.

Em muitos casos, a hidrólise do ATP fornece a energia necessária para o transporte de substâncias contra seu gradiente eletroquímico. Tais proteínas transportadoras incluem um local para ligação de ATP distinto e são denominadas transportadores ABC (cassete de ligação de ATP). Exemplos importantes incluem a bomba de sódio ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$; [Cap. 4](#)) e os transportadores de *resistência a múltiplos fármacos* (RMF), que ejetam fármacos citotóxicos de células cancerígenas e microbianas, conferindo resistência a esses agentes terapêuticos ([Cap. 56](#)). Em outros casos, incluindo os transportadores neurotransmissores, o transporte de moléculas orgânicas está associado ao transporte de íons (geralmente Na^+), ambos na mesma direção (*simporte*) ou na direção oposta (*antiporte*), e, portanto, se baseia no gradiente eletroquímico de Na^+ gerado pela bomba de sódio dependente de ATP. As proteínas transportadoras incorporam um local de reconhecimento que as torna específicas para uma espécie particular a ser transportada, e esses locais de reconhecimento também podem ser alvos para fármacos cujo efeito é bloquear o sistema de transporte.

A importância dos transportadores como fonte de variação individual nas características farmacocinéticas de diferentes fármacos vem-se tornando cada vez mais reconhecida ([Cap. 10](#)).

Proteínas receptoras

Clonagem de receptores

Nos anos 1970, a farmacologia entrou em uma nova fase quando os receptores, que, até então, haviam sido entidades teóricas, começaram a emergir como realidades bioquímicas como resultado do desenvolvimento das técnicas de marcação ([Cap. 2](#)), que tornaram possível extrair e purificar o material do receptor.

Uma vez que as proteínas receptoras foram isoladas e purificadas, foi possível analisar a sequência de aminoácidos de um pequeno trecho, permitindo que a sequência básica do RNAm fosse deduzida e que um DNA completo fosse isolado, por métodos de clonagem convencionais, a começar de uma biblioteca de DNAc obtida de um tecido-fonte rico no receptor de interesse. Os primeiros clones de receptor foram obtidos dessa maneira. Mais tarde, foram amplamente usadas a clonagem por expressão e, com a sequenciação de todo o genoma humano de várias espécies, incluindo o ser humano, também as estratégias de clonagem com base na homologia de sequências, que não requerem isolamento e purificação prévios da proteína receptora. Assim, atualmente algumas centenas de receptores de todas as quatro famílias estruturais ([pág. 25](#)) foram clonadas. Os ligantes endógenos de muitos desses novos receptores identificados pela clonagem genética permanecem desconhecidos até então, sendo descritos como “receptores órfãos”.² A identificação de ligantes para esses presumidos receptores é, via de regra, difícil. No entanto, existem alguns casos (p. ex., o receptor canabinoide; [Cap. 19](#)) em que ligantes endógenos importantes foram vinculados a receptores até então órfãos, e outros, como os PPARs (receptores ativados por proliferadores de peroxissomo), emergiram como alvos importantes de fármacos terapêuticos ([Cap. 32](#)), embora o ligante

endógeno permaneça desconhecido. Há certo otimismo de que irão surgir novos agentes terapêuticos cujo alvo seja esse grupo de receptores órfãos.

Muitas informações foram obtidas pela introdução, em linhagens celulares, do DNA clonado que codifica os receptores individuais, produzindo, assim, células capazes de expressar os receptores alienígenas em forma funcional. Tais células manipuladas permitem um controle muito mais preciso dos receptores expressos do que seria possível com células naturais ou tecidos intactos, e a técnica é amplamente utilizada para estudar as características farmacológicas e de ligação dos receptores clonados. Os receptores humanos expressados, que, em geral, diferem em sequência e nas propriedades farmacológicas de seus correspondentes em animais, podem ser estudados dessa maneira.

A clonagem de receptores revelou muitas variantes moleculares (subtipos) dos receptores conhecidos, que não estavam evidentes nos estudos farmacológicos. Isso produziu certa confusão taxonômica, mas, em longo prazo, a caracterização molecular dos receptores é essencial. Barnard, uma das maiores figuras em clonagem de receptores, não desanimou com a proliferação de subtipos moleculares entre os receptores que os farmacologistas pensaram já ter entendido. Ele citava Tomás de Aquino: “Modelos e símbolos fornecem, pois um rito mais novo se faz presente”. O mais novo rito, Barnard afirmou com convicção, era a biologia molecular. A análise dos genomas humanos e de outros mamíferos sugere que muitas centenas de genes receptores-símiles estão presentes – e há muitos ainda por catalogar.

Os receptores são proteínas normalmente integradas na membrana lipídica e, por esse motivo, de difícil cristalização. Obter cristais de uma proteína permite a análise de sua estrutura em alta resolução por meio de técnicas de difração de raios X. Boa parte do que conhecemos sobre a estrutura dos canais iônicos advém do conhecimento do receptor nicotínico de acetilcolina. Nos últimos anos, assistiu-se a grandes progressos na cristalização de outro tipo de receptores. Até o momento, boa parte da informação obtida está relacionada com a forma como os ligantes se unem aos receptores (ou seja, domínios extracelulares), mas agora estamos começando a aprender mais sobre as mudanças conformacionais dos receptores induzidas pelos agonistas e de como tem início a cascata de sinalização ([Audet e Bouvier, 2012](#)).

Agora que os genes foram perfeitamente identificados, passou-se a enfatizar a caracterização farmacológica dos receptores e a definição de suas características moleculares e funções fisiológicas.

Tipos de receptor

Os receptores evocam muitos tipos diferentes de efeitos celulares. Alguns deles são muito rápidos, como aqueles envolvidos na transmissão sináptica, operando dentro de milissegundos, enquanto outros efeitos mediados por receptor, como os produzidos pelo hormônio da tireoide ou por vários hormônios esteroides, ocorrem dentro de algumas horas ou dias. Existem também muitos exemplos de escalas de tempo intermediárias – as catecolaminas, por exemplo, costumam agir em questão de segundos, enquanto muitos

peptídeos levam mais tempo para produzir seus efeitos. De forma não surpreendente, muitos tipos diferentes de vínculos entre a ocupação do receptor e a subsequente resposta estão envolvidos. Com base na estrutura molecular e na natureza desse vínculo (o mecanismo de transdução), podemos distinguir quatro tipos de receptores, ou superfamílias (Figs. 3.2 e 3.3 e Tabela 3.1).

Tabela 3.1
Os quatro tipos principais de receptores

	Tipo 1: canais iônicos controlados por ligantes	Tipo 2: receptores acoplados à proteína G	Tipo 3: receptores ligados a quinases	Tipo 4: receptores nucleares
Localização	Membrana	Membrana	Membrana	Intracelular
Efector	Canal iônico	Canal ou enzima	Proteína quinases	Transcrição gênica
Acoplamento	Direto	Proteína G ou arrestina	Direto	Via DNA
Exemplos	Receptor nicotínico da acetilcolina, receptor GABA _A	Receptor muscarínico da acetilcolina, adrenoceptores	Insulina, fatores de crescimento, receptores de citocinas	Receptores de esteroides
Estrutura	Organização oligomérica de subunidades circundando um poro central	Estrutura monomérica ou oligomérica compreendendo sete hélices transmembrana com um domínio intracelular acoplador de proteína G	Hélice transmembrana única ligando o domínio extracelular do receptor ao domínio da quinase	Estrutura monomérica com domínios de ligação ao receptor e domínios de ligação ao DNA

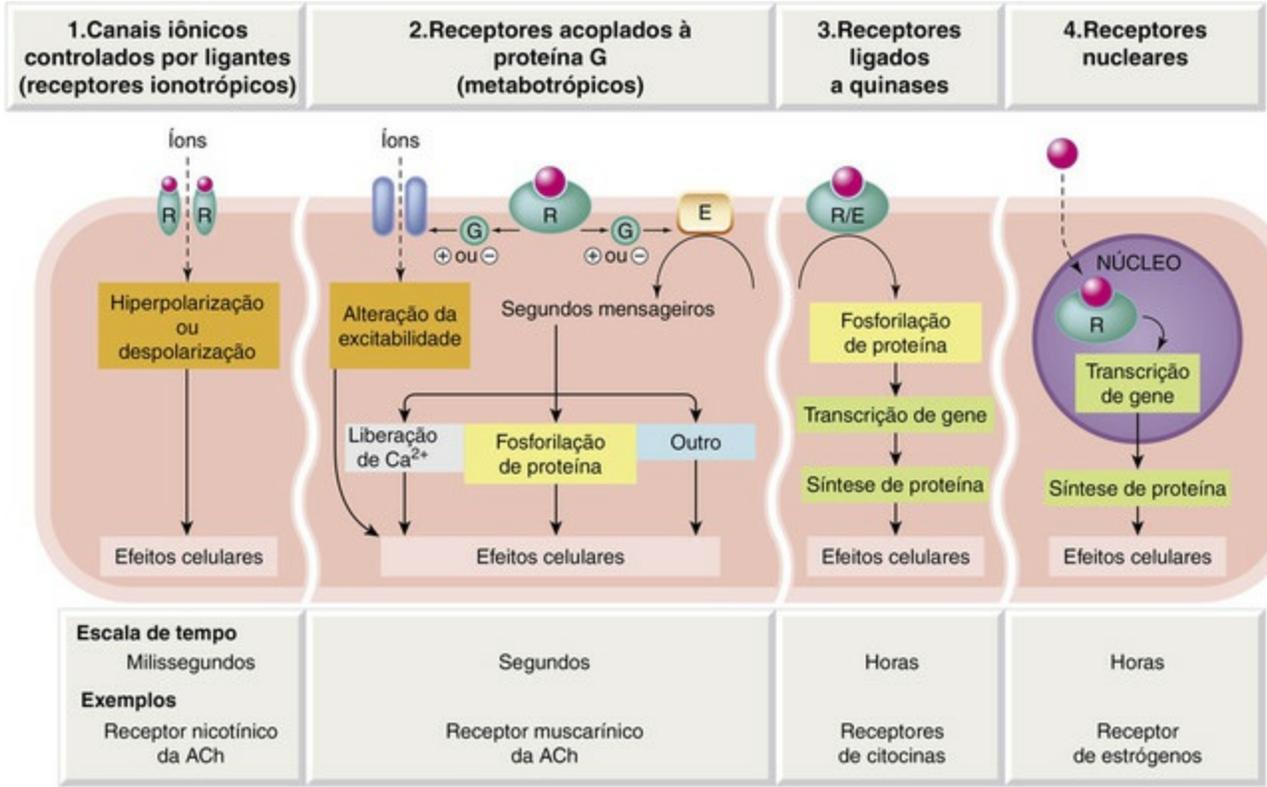


FIG. 3.2 Tipos de relação entre receptor e efetor.
ACh, acetilcolina; E, enzima; G, proteína G; R, receptor.

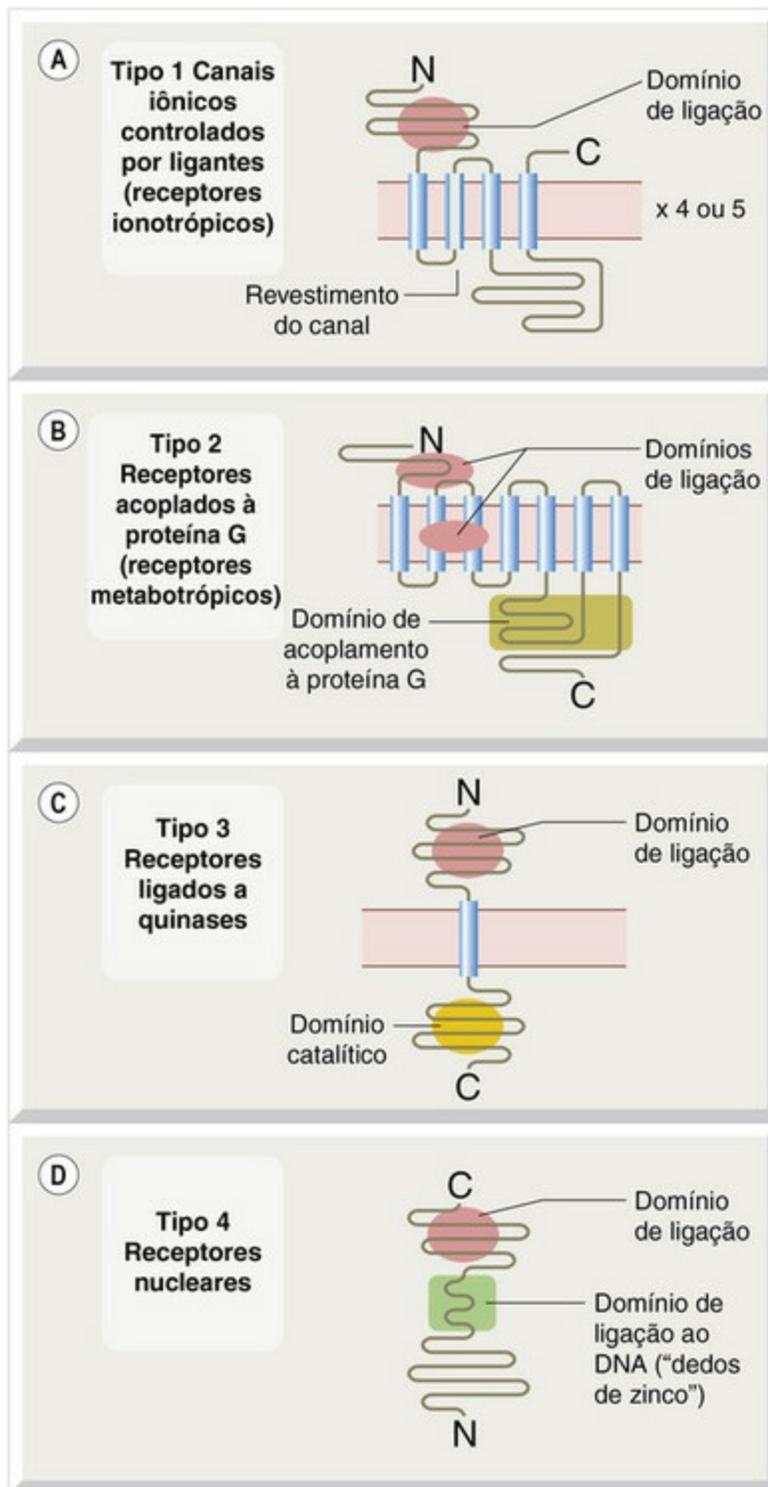


FIG. 3.3 Estrutura geral de quatro famílias de receptores.

Os segmentos retangulares representam regiões hidrofóbicas α -helicoidais da proteína compreendendo aproximadamente vinte aminoácidos, que formam os domínios transmembrana dos receptores. **[A]** Tipo 1: canais iônicos controlados por ligantes. O exemplo aqui ilustrado apresenta a estrutura da subunidade do receptor nicotínico de acetilcolina. A estrutura da subunidade de outros canais iônicos operados por ligantes é apresentada na [Figura 3.20](#). Muitos canais iônicos controlados por ligantes compreendem quatro ou cinco subunidades do tipo mostrado, e o complexo inteiro contém 16-20 segmentos transmembrana circundando um canal iônico central. **[B]** Tipo 2: Receptores acoplados à proteína G. **[C]** Tipo 3: receptores ligados a quinases. A maior parte dos receptores de fatores de crescimento incorpora o domínio de ligação ao ligante e o domínio enzimático (quinase) na mesma molécula, como aqui mostrado, enquanto os receptores de citocinas não possuem um domínio de quinase intracelular, mas se relacionam com moléculas de quinases citosólicas. Outras variantes estruturais também existem. **[D]** Tipo 4: receptores nucleares que controlam a transcrição de genes.

- Tipo 1: **Canais iônicos controlados por ligantes** (também conhecidos como receptores **ionotrópicos**).³ A cadeia de descobertas que culminou com a caracterização molecular desses receptores foi descrita por [Halliwell \(2007\)](#). Tipicamente, esses são os receptores nos quais os neurotransmissores rápidos agem ([Tabela 3.1](#))
- Tipo 2: **Receptores acoplados à proteína G** (GPCRs, do inglês *G-protein-coupled receptors*). São também conhecidos como **receptores metabotrópicos** ou **receptores heptaelicoidais**. São receptores de membrana que estão acoplados a sistemas efetores intracelulares principalmente por uma proteína G (pág. 27). Constituem a maior família⁴ e incluem receptores para vários hormônios e transmissores lentos ([Tabela 3.1](#)).
- Tipo 3: **Receptores relacionados e ligados a quinases**. Esse é um grande e heterogêneo grupo de receptores de membrana que respondem principalmente aos mediadores proteicos. Apresentam um domínio extracelular de ligação de ligante conectado a um domínio intracelular por uma hélice única transmembrana. Em muitos casos, o domínio intracelular tem natureza enzimática (com atividade proteína quinase ou guanilil ciclase).
- Tipo 4: **Receptores nucleares**. São receptores que regulam a transcrição gênica.⁵ Os receptores desse tipo também reconhecem muitas moléculas estranhas, induzindo a expressão de enzimas que os metabolizam.

Estrutura molecular dos receptores

A organização molecular de membros típicos de cada uma dessas quatro superfamílias de receptores é mostrada na [Figura 3.3](#). Embora receptores individuais mostrem uma considerável variação da sequência em regiões particulares, e os comprimentos dos principais domínios intracelulares e extracelulares também variem entre os membros da mesma família, os modelos estruturais gerais e as vias de transdução de sinal associadas são muito consistentes. A percepção de que apenas quatro superfamílias de receptores fornecem uma base sólida para se interpretar o complexo conjunto de informações sobre os efeitos de uma grande proporção dos fármacos até agora estudada foi um dos mais animadores desenvolvimentos na farmacologia moderna.

Heterogeneidade e subtipos de receptores

Considerando determinada família de receptores, geralmente ocorrem muitas variedades moleculares, ou subtipos, com uma arquitetura similar, mas com diferenças significativas em suas sequências e, frequentemente, também em suas propriedades farmacológicas.⁶ Os receptores nicotínicos de acetilcolina são típicos nesse aspecto; subtipos distintos ocorrem em diferentes regiões do encéfalo ([Tabela 39.2](#)), e estes diferem do receptor do músculo. Algumas das diferenças farmacológicas conhecidas (p. ex., sensibilidade a agentes bloqueadores) entre os receptores de acetilcolina do músculo e do encéfalo se correlacionam com diferenças específicas na sequência; no entanto, até onde sabemos, todos os receptores nicotínicos da acetilcolina respondem ao mesmo mediador fisiológico e produzem o mesmo tipo de resposta sináptica. Assim, a razão de tantas

variantes terem surgido ainda é um enigma.

▼ Boa parte das variações na sequência que levam à diversidade dos receptores aparece no nível genômico, ou seja, diferentes genes dão origem a subtipos distintos de receptor. Uma variação adicional decorre de um *splicing* alternativo do RNAm, que significa que um único gene pode dar origem a mais de uma isoforma de receptor. Depois da tradução do DNA genômico, o RNAm normalmente contém regiões não codificantes (íntrons) que são removidas pelo *splicing* do RNAm antes de a mensagem ser traduzida em proteína. Dependendo da localização dos pontos de *splicing*, este pode resultar na inclusão ou deleção de uma ou mais regiões codificantes do RNAm, dando origem a formas longas ou curtas da proteína. Essa é uma importante fonte de variação, particularmente para os GPCRs, que produzem receptores com características de ligação distintas e diferentes mecanismos de transdução de sinal, embora sua relevância farmacológica ainda esteja por ser esclarecida. Outro processo que pode produzir receptores diferentes, mas vindos do mesmo gene, é a edição do RNAm, que envolve a substituição anômala de uma base no RNAm por outra, de onde surge uma pequena variação na sequência de aminoácidos do receptor.

Essa heterogeneidade molecular é uma característica de todos os tipos de receptores – na verdade, das proteínas funcionais em geral. Novos subtipos e isoformas de receptores continuam sendo descobertos, e atualizações regulares do catálogo são disponibilizadas (www.guidetopharmacology.org). Os problemas de classificação, nomenclatura e taxonomia resultantes desse acúmulo de dados foram mencionados anteriormente. Do ponto de vista farmacológico, no qual nosso propósito é entender os fármacos individuais e seus efeitos nos organismos vivos, bem como desenvolver fármacos melhores que os existentes, é importante mantermos a farmacologia molecular em foco. O “novo rito” provou-se revelador de muitas maneiras, mas a grande complexidade de comportamentos das moléculas significa que temos um longo caminho até atingir a utopia reducionista que a biologia molecular prometia. Quando chegarmos lá, este livro será muito menor. Por enquanto, tentamos selecionar os princípios gerais, sem nos perdermos em um aprofundamento excessivo nos detalhes.

A seguir, descrevemos as características de cada uma das quatro superfamílias de receptores.

Tipo 1: Canais Iônicos Ativados por Ligantes

Nesta descrição geral da estrutura dos canais iônicos ativados por ligantes, vamos nos debruçar inicialmente sobre o receptor nicotínico de acetilcolina, que se encontra na junção neuromuscular (Cap. 13). Trata-se de um dos receptores mais conhecidos, com estrutura e função semelhantes a outros receptores *cis-loop* (assim chamados porque possuem um largo domínio intracelular entre os domínios transmembranares 3 e 4, que contêm vários resíduos de cistina [Fig. 3.3A]), que também incluem o GABA_A e os receptores de glicina (Cap. 38), bem como os receptores 5-HT₃ (Caps. 15 e 39). Existem

outros tipos de canais iônicos ativados por ligantes – notadamente, os receptores ionotrópicos de glutamato (Cap. 38) e os receptores purinérgicos P2X (Caps. 16 e 39) – que diferem em vários aspectos do receptor nicotínico de acetilcolina.

Estrutura molecular

Os canais iônicos ativados por ligantes têm traços estruturais em comum com outros canais iônicos, descritos na página 45. O receptor nicotínico da acetilcolina (Fig. 3.4) foi o primeiro a ser clonado, consistindo em uma montagem em forma de pentâmero de diferentes subunidades, das quais existem quatro tipos, denominados α , β , γ e δ , cada qual com peso molecular (M_r) entre 40-58 kDa. As subunidades apontam uma marcante homologia na sequência, e cada uma delas contém quatro α -hélices que atravessam a membrana, nela inseridas, como mostrado na Figura 3.4B. A estrutura pentamérica ($\alpha_2, \beta, \gamma, \delta$) possui dois pontos de ligação para a acetilcolina, cada um na interface entre uma das duas subunidades α e sua vizinha. Ambos devem ligar-se a moléculas de acetilcolina para que o receptor seja ativado. Esse receptor é suficientemente grande para ser visto em eletromicrografia, e a Figura 3.4B mostra sua estrutura, com base principalmente nos estudos de difração eletrônica de alta resolução (Miyazawa *et al.*, 2003). Cada subunidade atravessa a membrana quatro vezes, de modo que o canal compreende não menos de vinte hélices que atravessam a membrana circundando um poro central.

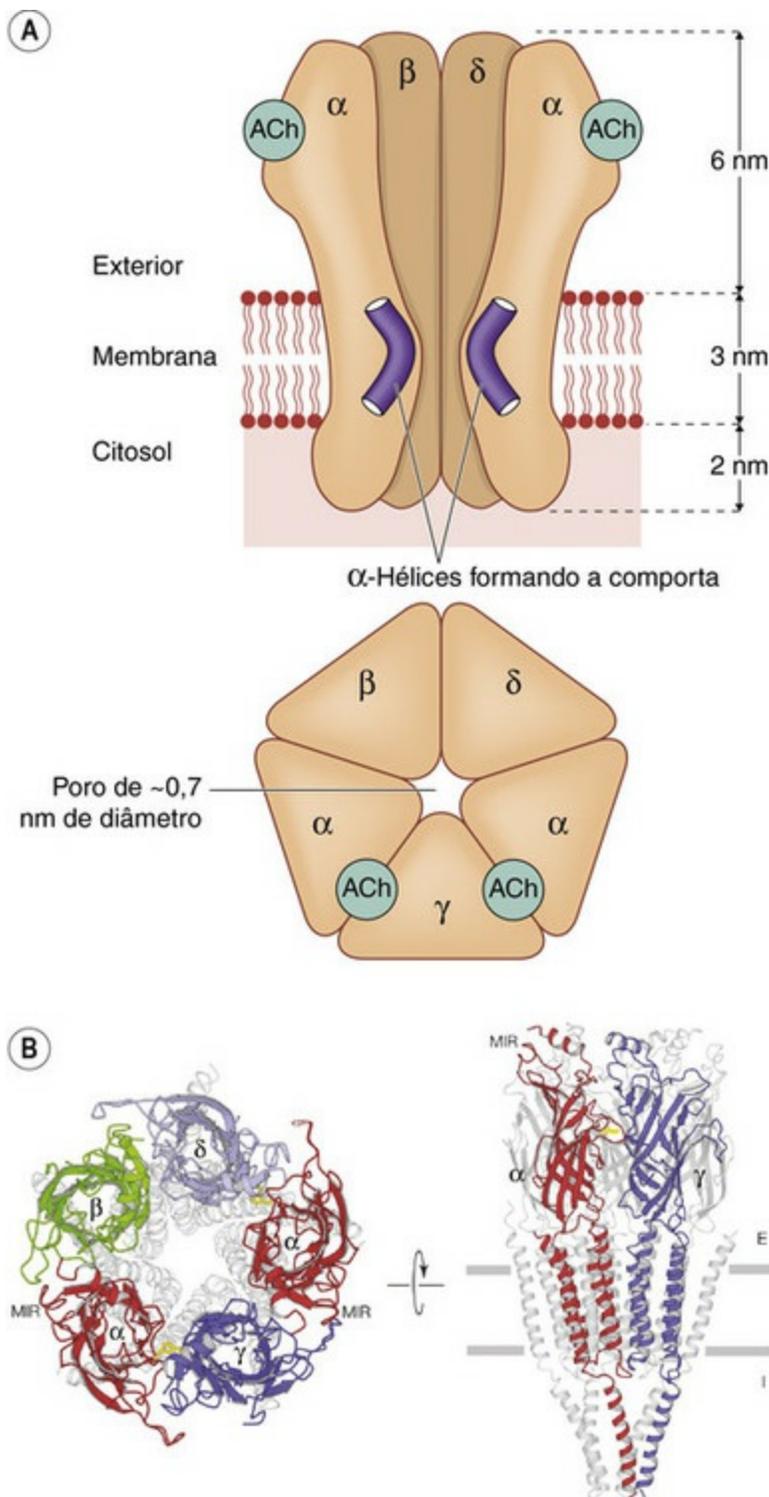


FIG. 3.4 Estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina (um típico canal iônico controlado por ligante).

[A] Diagrama esquemático em visão lateral (acima) e transversal (abaixo). As cinco subunidades do receptor (α_2 , β , γ , δ) formam um agregado que circunda um poro transmembrana central, cujo revestimento é formado pelos segmentos helicoidais M_2 de cada subunidade. Esses segmentos contêm predomínio de aminoácidos carregados negativamente, o que torna o poro seletivo para cátions. Existem dois pontos de ligação para acetilcolina na porção extracelular do receptor, na interface entre a subunidade α e as subunidades adjacentes. Quando ocorre a ligação com a acetilcolina, as α -hélices entortadas ou se endireitam ou giram e se afastam, abrindo, assim, o poro do canal. **[B]** Imagem de alta resolução que apresenta um esquema revisto dos domínios intracelulares. (Painel [A] baseado em Unwin N 1993 Nicotinic acetylcholine receptor at 9Å resolution. *J Mol Biol* 229, 1.101-1.124, and Unwin N 1995 Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* 373, 37-43; painel [B] reproduzido com autorização de Unwin N 2005 Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. *J Mol Biol* 346(4), 967-989.)

▼ Os dois locais de ligação da acetilcolina se situam na região extracelular dos terminais N das duas subunidades α . Uma das hélices transmembrana (M_2) de cada uma das cinco subunidades forma o revestimento do canal iônico (Fig. 3.4). As cinco hélices M_2 que formam o poro são deformadas para dentro, a meio caminho da espessura da membrana, formando uma constrição. Quando as moléculas de acetilcolina se ligam, ocorre uma alteração conformacional na parte extracelular do receptor (revisão por Gay e Yakel, 2007) que torce as subunidades α , fazendo com que os segmentos M_2 abaulados se afastem uns dos outros, promovendo, assim, a abertura do canal (Miyazawa *et al.*, 2003). A borda do canal contém uma série de resíduos aniônicos, o que torna o canal seletivamente permeável a cátions (inicialmente, Na^+ e K^+ , embora alguns tipos de receptores nicotínicos também sejam permeáveis ao Ca^{2+}).

O uso de mutagênese direcionada ao local, que permite que pequenas regiões ou resíduos únicos da sequência de aminoácidos sejam alterados, mostrou que a mutação de um resíduo crítico na hélice M_2 modifica o canal, passando de seletivo para cátions (portanto, excitatório no contexto da função sináptica) para seletivo para ânions (típico de receptores para transmissores inibitórios, como, p. ex., GABA e glicina). Outras mutações afetam propriedades como o mecanismo de comporta e a dessensibilização de canais controlados por ligantes.

Outros canais iônicos ativados por ligantes, como os receptores do glutamato (Cap. 38) e os receptores P2X (Cap. 39), cujas estruturas são apresentadas na Figura 3.5, têm uma arquitetura diferente. Os receptores ionotrópicos do glutamato são tetraméricos, e o poro é constituído a partir de alças, em vez de hélices transmembranares, em comum com muitos outros canais iônicos (não ativados por ligantes) (pág. 29). Os receptores P2X são triméricos, e cada subunidade tem apenas dois domínios transmembranares (North, 2002). O receptor nicotínico e outros receptores de cistina são pentâmeros com dois locais de ligação para o agonista em cada receptor. A ligação de uma molécula agonista aumenta a afinidade de ligação no outro local (cooperação positiva), e ambos os locais têm de ser ativados para que o receptor seja ativado e o canal se abra. Alguns receptores ionotrópicos do glutamato possuem até quatro locais de ligação ao agonista, e os receptores P2X possuem três, mas, aparentemente, são abertos quando duas moléculas agonistas se ligam. Mais uma vez, verificamos que o modelo de ativação dos receptores apresentados na Figura 2.1 é uma simplificação excessiva, pois só considera a ligação de uma molécula agonista para se produzir uma resposta. São necessários outros modelos matemáticos mais complexos no caso das ligações de duas ou mais moléculas agonistas (Colquhoun, 2006).

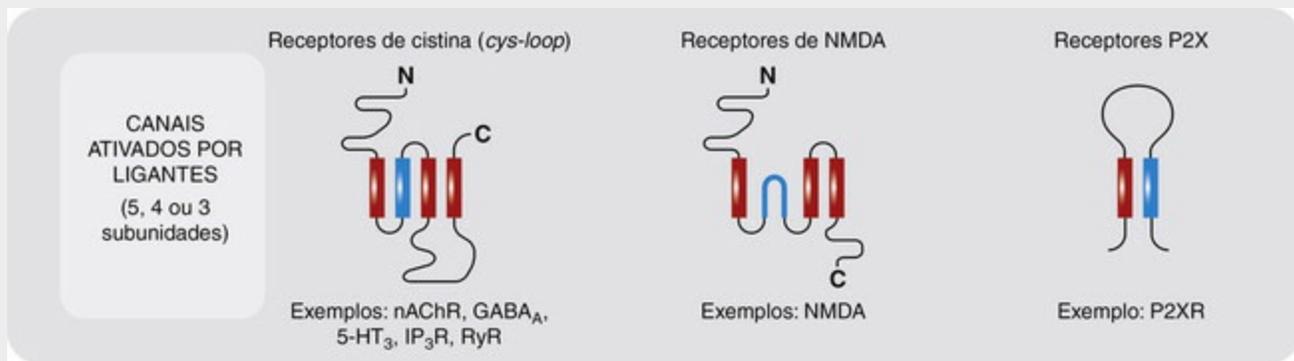


FIG. 3.5 Arquitetura molecular dos canais iônicos ativados por ligantes.

Os retângulos azuis e vermelhos representam as α -hélices transmembranares, e os ganchos azuis representam as regiões de formação dos poros *P loop*. Os receptores *cys-loop* são pentaméricos. Os receptores do tipo NMDA são tetraméricos, e os P2X, triméricos. Receptor 5-HT₃, 5-hidroxitriptamina tipo 3; receptor GABA_A, GABA tipo A; IP₃R, receptor do inositol trifosfato; nAChR, receptor nicotínico de acetilcolina; NMDA, *N*-metil D-Aspartato; P2XR, receptor de purina P2X; RyR, receptor de rianodina.

Mecanismo de comporta

Os receptores desse tipo controlam os eventos sinápticos mais rápidos do sistema nervoso, nos quais um neurotransmissor age na membrana pós-sináptica de um nervo ou célula muscular e aumenta, de modo transitório, sua permeabilidade para certos íons. A maior parte dos neurotransmissores excitatórios, como a acetilcolina na junção neuromuscular (Cap. 13) ou o glutamato no sistema nervoso central (Cap. 38), provoca aumento na permeabilidade ao Na⁺ e K⁺ e, em alguns casos, permeabilidade ao Ca²⁺. Nas membranas com potencial negativo, esse efeito resulta em uma corrente de entrada que se deve, principalmente, ao Na⁺, despolarizando a célula e aumentando a probabilidade de gerar um potencial de ação. A ação do transmissor alcança seu pico em uma fração de milissegundo e, em geral, decai no intervalo de poucos milissegundos. A velocidade abrupta dessa resposta significa que o acoplamento entre o receptor e o canal iônico é direto, e a estrutura molecular do complexo receptor-canal (anteriormente) está de acordo com isso. Em contraste com outras famílias de receptores (adiante), não há etapas bioquímicas intermediárias envolvidas no processo de transdução.

▼ A técnica Patch-Clamp, desenvolvida por Neher e Sakmann, permite a medição direta da passagem de correntes elétricas diminutas através de um único canal iônico (Fig. 3.6), e os resultados confirmaram a interpretação das propriedades dos canais com base na “análise de ruído”, descrita por Katz e Miledi em 1972. A técnica Patch-Clamp permite que se obtenha uma visão, rara na biologia, do comportamento fisiológico em tempo real das proteínas individuais e tem disponibilizado novas perspectivas das reações e das características de permeabilidade tanto dos canais ativados por ligantes como dos canais dependentes de voltagem (pág. 30; Fig. 3.6). A magnitude da condutância de um único canal confirma que a permeação ocorre por um poro físico através da membrana, porque o fluxo de íons é muito grande (cerca de 10⁷ íons por segundo) para ser compatível com um mecanismo transportador. A

condutância do canal produzida por diferentes agonistas é a mesma, enquanto o tempo de vida médio do canal varia. O esquema da interação ligante-receptor apresentado no [Capítulo 2](#) é um modelo útil do sistema de funcionamento do canal iônico. A conformação R^* , representando o estado aberto do canal iônico, supostamente é a mesma para todos os agonistas, o que explica a observação de que a condutância do canal não varia. Cineticamente, o tempo médio de abertura é determinado principalmente pela constante de velocidade de fechamento, α , e esta varia de um fármaco a outro. Como explicado no [Capítulo 2](#), um agonista de alta eficácia que ativa uma grande proporção de receptores por ele ocupados é caracterizado por $\beta/\alpha \gg 1$, enquanto para um fármaco de baixa eficácia, β/α tem um valor menor.

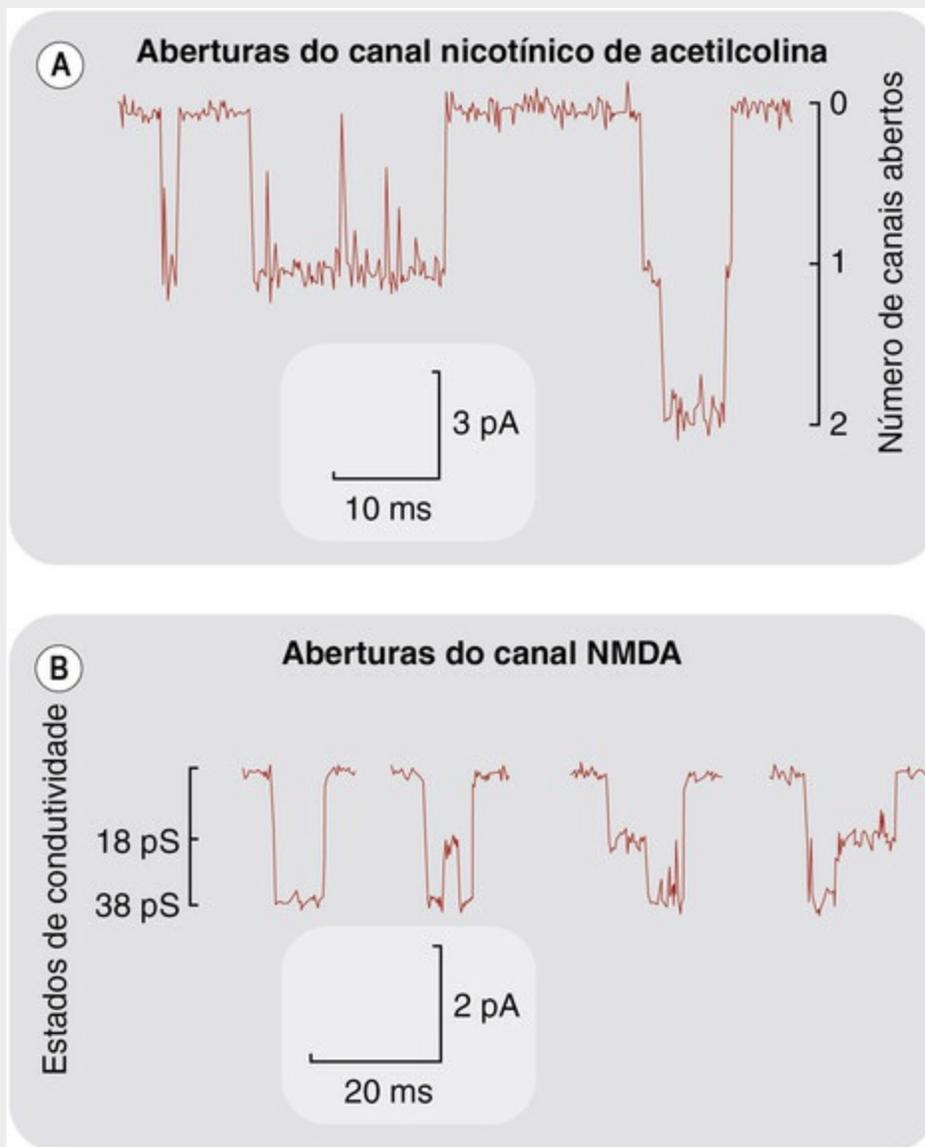


FIG. 3.6 Aberturas de canais registradas através da técnica de *Patch-clamp*.

[A] Canais iônicos ativados por acetilcolina na placa motora terminal da rã. A pipeta é pressionada contra a superfície da membrana com 10 $\mu\text{mol/l}$ ACh. Os desvios abaixo apresentam o fluxo da corrente através dos canais iônicos na zona da membrana em que foi aplicada a pipeta. No final do registro, é possível ver a abertura discreta entre os dois canais. [B] Correntes num único canal receptor de NMDA registradas nos neurônios cerebrais na conformação exterior da parte da membrana da célula (*patch*). O NMDA foi adicionado ao exterior da parte da membrana da célula (*patch*) para ativar o canal. O canal abre-se em vários níveis de condutância. Em [B] as aberturas no nível mais alto de condutância e os encerramentos subsequentes são lentos, indicando que um canal está aberto (não é provável que dois canais abram e fechem ao mesmo tempo), enquanto em [A] existem níveis discretos que indicam dois canais. (Painel [A] cortesia de D Colquhoun e DC Ogden; painel [B] reproduzido com autorização de Cull-Candy SG & Usowicz MM 1987 Nature 325, 525-528.)

No caso de alguns canais iônicos operados por ligantes, a situação é mais complicada, pois agonistas diferentes podem causar a abertura de canais específicos a um ou mais níveis de condutância distintos (Fig. 3.6). Isso implica a existência de mais do que uma conformação R^* . Para além disso, a dessensibilização dos canais iônicos operados por ligantes (Cap. 2) também implica um ou mais estados conformacionais adicionais induzidos por agonistas. Essas descobertas exigem mais aperfeiçoamento do modelo simples em que um único estado, R^* , é representado, e são um bom exemplo da forma como o comportamento atual dos receptores torna nossos modelos teóricos um pouco esgotados.

Tipo 2: Receptores acoplados à proteína G

A grande família GPCR engloba muitos dos receptores que são familiares aos farmacologistas, como AChR muscarínicos, adrenoceptores, receptores de dopamina, receptores 5-HT, receptores opioides, receptores para muitos peptídeos, receptores de purinas e muitos outros, incluindo os quimiorreceptores envolvidos no olfato e na detecção de feromônios, e também muitos receptores “órfãos” (Fredriksson e Schiöth, 2005). Para a maioria deles, os estudos farmacológicos e moleculares revelaram a existência de vários subtipos. Todos apresentam uma estrutura hepta-helicoidal.



Canais iônicos regulados por ligantes

- São chamados às vezes de receptores ionotrópicos.
- Estão envolvidos principalmente na transmissão sináptica rápida.
- Existem várias famílias estruturais, sendo a mais comum a organização heteromérica de quatro ou cinco subunidades, com hélices transmembrana dispostas em torno de um canal central aquoso.
- A ligação do ligante e a abertura do canal ocorrem em uma escala de tempo de milissegundos.
- Os exemplos incluem os receptores nicotínicos da acetilcolina, do GABA tipo A ($GABA_A$), receptores de glutamato (NMDA) e de ATP (P2X).

Muitos neurotransmissores, exceto os peptídios, podem interagir tanto com os GPCRs como com os canais ativados por ligantes, permitindo que a mesma molécula produza (através dos canais iônicos ativados por ligantes) efeitos rápidos mas também lentos (através dos GPCRs). Por outro lado, os hormônios peptídeos individuais geralmente agem sobre os GPCRs ou sobre os receptores ligados a quinases (adiante), porém raramente sobre ambos, e uma escolha semelhante se aplica a vários ligantes que atuam sobre os receptores nucleares.⁷

O genoma humano, incluindo os genes que codificam cerca de 400 GPCRs (excluindo os receptores de odor), constitui a classe única mais comum de alvos para fármacos terapêuticos, e acredita-se que vários alvos promissores para tais fármacos ainda devam ser identificados. Para uma breve revisão, consultar Hill (2006).

Estrutura molecular

O primeiro GPCR a ser totalmente caracterizado foi o receptor β -adrenérgico (Cap. 14), que foi clonado em 1986. Rapidamente, a biologia molecular alcançou a farmacologia, e a maioria dos receptores que foram identificados por suas propriedades farmacológicas está agora clonada. O que parecia ser revolucionário em 1986 é agora considerado lugar-comum. Recentemente, a dificuldade da cristalização dos GPCRs foi ultrapassada (Weis e Kobilka, 2008), possibilitando o emprego de técnicas potentes de cristalografia com raios

X no estudo detalhado da estrutura molecular desses receptores (Fig. 3.7). Para além disso, foram desenvolvidos métodos de fluorescência para estudar a cinética da ligação dos ligantes e as mudanças conformacionais subsequentes associadas à ativação (Lohse *et al.*, 2008; Bockenhauer *et al.*, 2011). Esse fato tem levado ao conhecimento de informações importantes sobre as conformações da ligação dos antagonista-agonistas aos receptores, bem como sobre as interações dos receptores acoplados à proteína G. A partir desses estudos, é possível aferir, com maior clareza, o mecanismo de ativação dos GPCRs e os fatores determinantes na eficácia dos agonistas, bem como obter melhores bases para a concepção de novos ligantes GPCR.

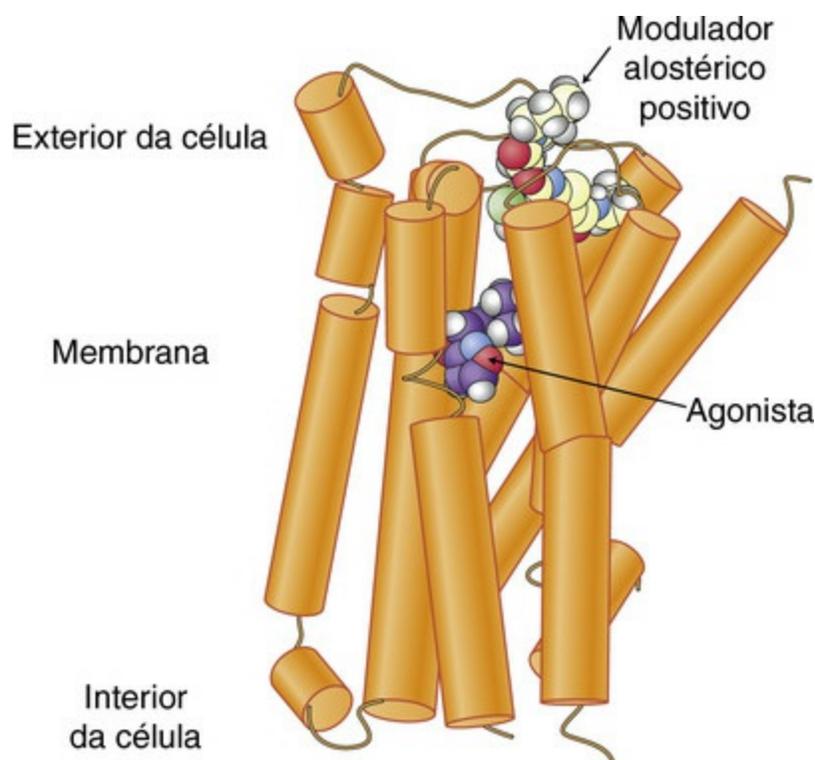


FIG. 3.7 Estrutura do receptor muscarínico M₄.

Imagem de alta resolução que apresenta a conformação do receptor muscarínico M₄ ligado a um agonista (ortostérico) e também a um modulador alostérico positivo. Os cilindros em amarelo representam os domínios transmembranares. A extensão total dos domínios N- e C- terminal e o terceiro circuito intracelular não estão representados. (Cortesia de AChristopoulos.)

Os receptores acoplados à proteína G consistem numa única cadeia de polipeptídeos, normalmente de 350-400 resíduos, mas, em alguns casos, atingindo 1.100 resíduos. A anatomia geral é apresentada na Figura 3.3B. Sua estrutura engloba sete hélices α transmembranares, semelhantes às dos canais iônicos anteriormente discutidos, com um domínio terminal N extracelular de comprimento variável e um domínio terminal C intracelular.

Os GPCRs são divididos em três grupos distintos. Existe certa homologia de suas sequências dentro do mesmo grupo, mas pouca entre os diferentes grupos. Partilham a mesma estrutura de sete segmentos transmembranares em hélice (hepta-helicoidal), mas diferem em outros aspectos, principalmente no comprimento do terminal -N extracelular e na localização do domínio de ligação do agonista (Tabela 3.2). A família A é,

de longe, a maior, compreendendo a maior parte dos receptores para monoaminas, neuropeptídeos e quimiocinas. A família B inclui receptores para alguns outros peptídeos, como calcitonina e glucagon. A família C é a menor; seus principais membros são os receptores metabotrópicos para glutamato e GABA (Cap. 38) e os receptores sensíveis ao Ca^{2+} (Cap. 36).⁸

Tabela 3.2

Famílias de receptores acoplados à proteína G^a

Família	Receptores ^b	Características estruturais
A: família da rodopsina	O maior grupo. Receptores para a maioria dos neurotransmissores aminados, muitos neuropeptídeos, purinas, prostanoídes, canabinoídes etc.	Cauda extracelular (N terminal) curta. O ligante liga-se a hélices transmembrana (aminas) ou a alças extracelulares (peptídeos)
B: família dos receptores de secretina/glucagon	Receptores para hormônios peptídicos, incluindo secretina, glucagon, calcitonina	Cauda extracelular intermediária incorporando o domínio de ligação ao ligante
C: família do receptor metabotrópico de glutamato/sensor de cálcio	Grupo pequeno. Receptores metabotrópicos de glutamato, receptores GABA _B , receptores sensíveis ao Ca^{2+}	Cauda extracelular longa incorporando o domínio de ligação ao ligante

^aUma quarta família distinta inclui muitos receptores para feromônios, mas nenhum receptor farmacológico.

^bPara listas completas, consulte www.guidetopharmacology.org.

▼ A compreensão da função desse tipo de receptor deve muito ao estudo de uma proteína estreitamente relacionada, a *rodopsina*, que é responsável pela transdução nos bastonetes retinianos. Essa proteína é abundante na retina, e seu estudo é muito mais fácil do que o das proteínas receptoras (que não são abundantes); é construída em um plano idêntico ao mostrado na [Figura 3.3](#) e também produz resposta no bastonete (hiperpolarização, associada à inibição da condutância ao Na^+) através de um mecanismo envolvendo uma proteína G (pág. 32; [Fig. 3.9](#)). A diferença mais óbvia é que a resposta é produzida por um fóton, e não por uma molécula de agonista. Com efeito, a rodopsina pode ser considerada uma proteína que incorpora sua própria molécula de agonista, chamada *retinal*, a qual sofre isomerização da forma *trans* (inativa) para a forma *cis* (ativa) quando absorve um fóton.

Experimentos de mutagênese direcionada a locais mostram que a terceira alça citoplasmática é a região da molécula que se acopla à proteína G, pois a deleção ou a modificação dessa porção resultam em receptores que até se ligam a ligantes, mas que são incapazes de se associar às proteínas G ou de produzir respostas. Em geral, determinado subtipo de receptor acopla-se seletivamente a uma proteína G em particular e, ao trocar partes da alça citoplasmática entre diferentes receptores, altera sua seletividade pela proteína G. A fosforilação dos resíduos de serina e de treonina no final do terminal-C e de outros domínios intracelulares através de quinases intracelulares

pode resultar em dessensibilização do receptor (pág. 36).

Nas moléculas menores, tal como noradrenalina (norepinefrina) e acetilcolina, o domínio da ligação ao ligante nos receptores de classe A está inserido na fenda entre os segmentos α -helicoidais dentro da membrana (Figs. 3.3B e 3.7), similar ao espaço ocupado pelo retinal na molécula de rodopsina. Os ligantes peptídicos, como a substância P (Cap. 18), ligam-se mais superficialmente às alças extracelulares, como mostrado na Figura 3.3B. A partir de estruturas cristalinas e experimentos de mutagênese em local único, é possível mapear o domínio de ligação ao ligante desses receptores, com a expectativa de que, em breve, seja possível projetar ligantes sintéticos com base no conhecimento da estrutura do local receptor – um importante marco para a indústria farmacêutica, que, até então, tem contado principalmente com a estrutura de mediadores endógenos (como a histamina) ou de alcaloides vegetais (como a morfina) como fonte de inspiração química.⁹

Receptores ativados por proteases

▼ Embora a ativação dos GPCRs seja normalmente a consequência da ligação de um agonista difuso, também pode ser resultante da ativação por uma protease. Já foram identificados quatro tipos de receptores ativados por protease (PARs, do inglês *protease-activated receptors*; revisados por Ramachandran e Hollenberg, 2008). Muitas proteases, como a trombina (uma protease envolvida na cascata da coagulação sanguínea; Cap. 24), ativam os PARs ao removerem a extremidade da cauda N-terminal extracelular do receptor (Fig. 3.8) para expor cinco ou seis resíduos N-terminais que se ligam aos domínios do receptor nas alças extracelulares, funcionando como um “agonista aprisionado”. Receptores desse tipo ocorrem em vários tecidos (Ramachandran e Hollenberg, 2008) e parecem desempenhar um papel na inflamação e em outras respostas a lesões de tecido, nas quais são liberadas proteases teciduais. Um receptor da família dos PARs, o PAR-2, é ativado por uma protease liberada de mastócitos e é expresso em neurônios sensoriais. Acredita-se que esse receptor desempenhe papel relevante na dor da inflamação (Cap. 42). Uma molécula PAR pode ser ativada somente uma vez, porque não há como a clivagem ser revertida, de modo que é preciso ocorrer ressíntese contínua da proteína receptora. A inativação se dá através de uma clivagem proteolítica que ata o ligante, ou através da dessensibilização, envolvendo fosforilação (Fig. 3.8), quando o receptor, então, é internalizado e degradado, sendo substituído por uma proteína recém-sintetizada.

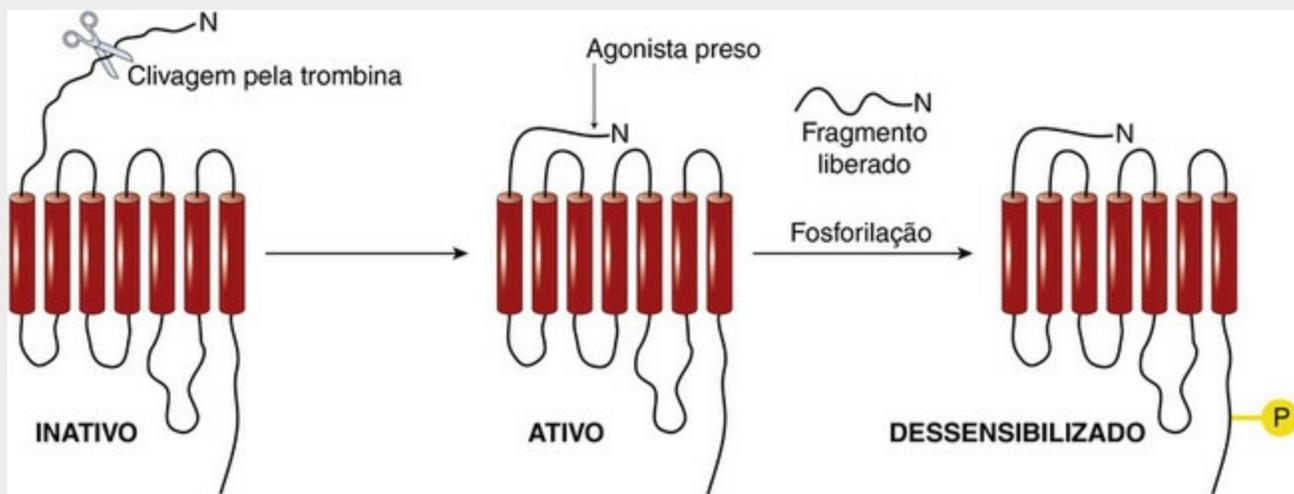


FIG. 3.8 Ativação de um receptor ativado por protease pela clivagem do domínio N-terminal extracelular.

A inativação ocorre por fosforilação. A recuperação requer nova síntese do receptor.

Proteínas G e sua função

As proteínas G englobam uma família de proteínas residentes na membrana cuja função é reconhecer os GPCRs ativados e transmitir a mensagem aos sistemas efetores que geram uma resposta celular. Representam o nível de coordenação intermediária na hierarquia organizacional, intervindo entre os receptores – como diligentes oficiais atentos ao mínimo sinal de seu agente químico preferencial – e as enzimas efetoras ou canais iônicos – a brigada de soldados rasos que executam o trabalho sem precisar saber qual hormônio autorizou o processo. São as proteínas “de meio-campo”, que, na realidade, foram denominadas proteínas G, devido à sua interação com os nucleotídeos guanina, GTP e GDP. Para informações mais detalhadas sobre a estrutura e as funções das proteínas G, ver as revisões de [Milligan e Kostenis \(2006\)](#) e [Oldham e Hamm \(2008\)](#). As proteínas G se classificam em três subunidades: α , β e γ (Fig. 3.9). Os nucleotídeos guanina ligam-se à subunidade α , que tem atividade enzimática (GTPase), catalisando a conversão do GTP a GDP. As subunidades β e γ permanecem unidas na forma de um complexo $\beta\gamma$. A subunidade “ γ ” está ligada à membrana através de uma cadeia de ácidos graxos acoplada à proteína G por meio de uma reação conhecida como *prenilação*. As proteínas G parecem ser livremente difusíveis no plano da membrana, de modo que um único conjunto de proteínas G em uma célula pode interagir com vários receptores e efetores diferentes, de maneira essencialmente promíscua. No estado de “repouso” (Fig. 3.9), a proteína G permanece como um trímero $\alpha\beta\gamma$ que pode, ou não, ser previamente acoplado ao receptor, com o GDP a ocupar o local na subunidade α . Quando o GPCR é ativado por um agonista, ocorre uma mudança conformacional, envolvendo o domínio citoplasmático do receptor (Fig. 3.3B) e induzindo uma interação de grande afinidade entre $\alpha\beta\gamma$ e o receptor. Essa interação ocorre dentro de 50 ms, causando a dissociação do GDP ligado e sua substituição por GTP (permuta GDP-GTP), o que, por sua vez, leva à dissociação do trímero da proteína G, liberando as subunidades α -GTP e $\beta\gamma$; estas são as formas “ativas” da proteína G, que se difundem na membrana e podem associar-se a diversas enzimas e canais iônicos, causando a ativação do alvo (Fig. 3.9). Originalmente,

acreditava-se que apenas a subunidade α tinha função sinalizadora, e o complexo $\beta\gamma$ serviria apenas como um “acompanhante” (*chaperone*) que manteria as subunidades α soltas e fora do alcance das várias proteínas efetadoras, que, de outro modo, seriam por elas excitadas. No entanto, os complexos $\beta\gamma$ têm suas próprias atribuições e controlam os efetores de modo muito semelhante ao das subunidades α . A associação das subunidades α ou $\beta\gamma$ com as enzimas-alvo ou os canais pode causar ativação ou inibição, dependendo de que proteína G está envolvida (Tabela 3.3). A ativação da proteína G resulta em amplificação porque um único complexo agonista-receptor pode ativar, por sua vez, várias proteínas G, e cada uma delas pode permanecer associada às enzimas efetoras por tempo suficiente para produzir muitas moléculas do composto. O composto (a seguir) é frequentemente um “mensageiro secundário” e ocorre uma amplificação posterior antes de ser produzida a resposta celular final. A sinalização é concluída quando ocorre a hidrólise de GTP para GDP pela atividade de GTPase da subunidade α . O α -GDP resultante, então, se dissocia do efector e se religa com $\beta\gamma$, completando o ciclo.



Receptores acoplados à proteína G

- São denominados algumas vezes receptores metabotrópicos ou receptores com sete domínios transmembrana (7-TDM).
- As estruturas compreendem sete α -hélices que atravessam a membrana, em geral ligadas, formando estruturas diméricas.
- A terceira alça intracelular interage com a proteína G.
- A proteína G é uma proteína de membrana que compreende três subunidades (α , β , γ), com a subunidade α apresentando atividade GTPásica.
- Quando o trímero se liga a um receptor ocupado por um agonista, a subunidade α se liga a GTP, dissocia-se e, então, fica livre para ativar um efector (p. ex., uma enzima de membrana). Em alguns casos, a subunidade $\beta\gamma$ é a espécie ativadora.
- A ativação do efector termina quando ocorre a hidrólise da molécula de GTP ligada, o que permite que a subunidade α se recombine com $\beta\gamma$.
- Existem vários tipos de proteína G, que interagem com diferentes receptores e controlam diferentes efetores.
- Exemplos incluem o receptor muscarínico da acetilcolina, adrenoceptores, receptores de neuropeptídeos e de quimiocinas, e os receptores ativados por protease.

Tabela 3.3**Os principais subtipos de proteína G e suas funções^a**

Subtipos	Receptores associados	Efeitores principais	Notas
Subunidades G _a			
Gα _s	Muitos receptores para aminas e outros (p. ex., catecolaminas, histamina, serotonina)	Estimula a adenililciclase, aumentando a formação de AMPc	Ativadas pela toxina do cólera, que bloqueia a atividade GTPase, impedindo, assim, a inativação
Gα _i	Como para Gα _s , e também receptores opioides e canabinoides	Inibe a adenililciclase, diminuindo a formação de AMPc	Bloqueadas pela toxina pertússis, que impede a dissociação do complexo αβγ
Gα _o	Como para Gα _s , e também receptores opioides e canabinoides	? Efeitos limitados da subunidade α (os efeitos devem-se principalmente às subunidades βγ)	Bloqueada pela toxina pertússis. Ocorre principalmente no sistema nervoso
Gα _q	Receptores de aminas, peptídeos e prostanoides	Ativa a fosfolipase C, aumentando a produção dos segundos mensageiros inositol trisfosfato e diacilglicerol (pgs. 34 e 35)	—
Subunidades Gβγ			
	Todos os GPCRs	Ativam canais de potássio Inibem canais de cálcio controlados por voltagem Ativam as GPCR quinases (GRKs, pág. 36) Ativam a cascata de proteínas quinases ativadas por mitógenos Interage com algumas formas de adenil-ciclase e com fosfolipase Cβ	Muitas isoformas de βγ identificadas, mas as funções específicas ainda não são conhecidas.

GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*).

^aEsta tabela lista apenas as isoformas de maior significância farmacológica. Muitas outras foram identificadas, algumas, inclusive, têm funções no olfato, paladar, transdução visual e em outras funções fisiológicas ([Offermanns, 2003](#)).

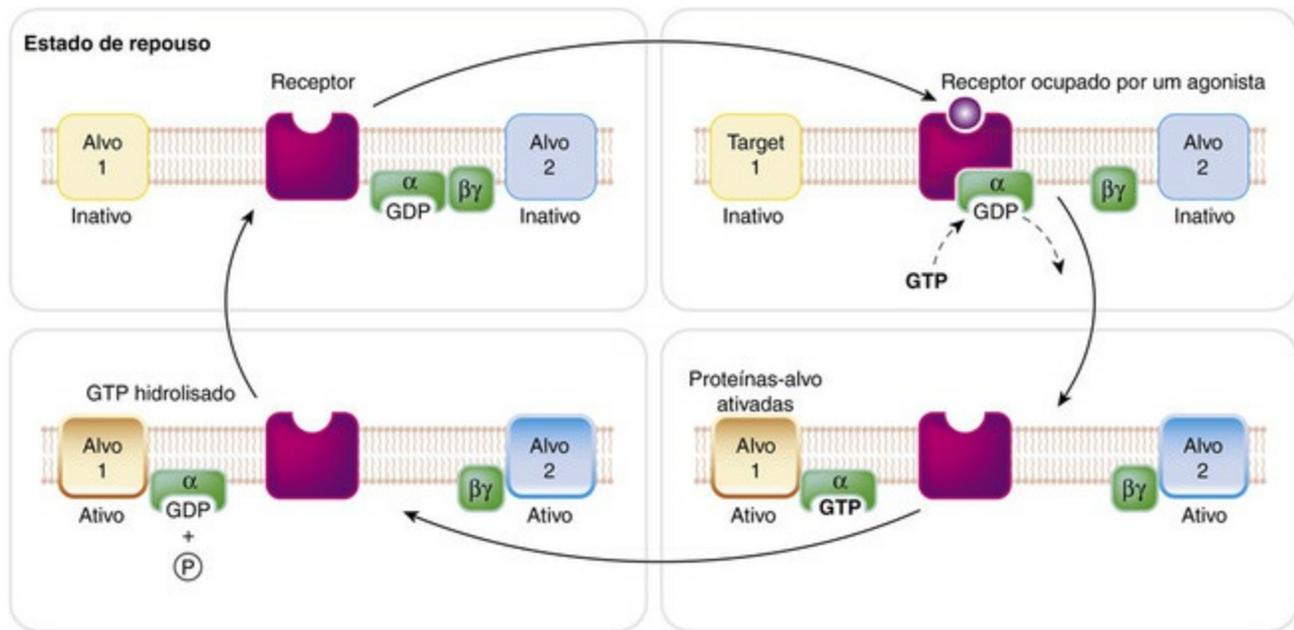


FIG. 3.9 A função da proteína G.

A proteína G consiste em três subunidades (α , β , γ) que ficam ancoradas à membrana através de resíduos de lipídeos fixos. O acoplamento da subunidade α a um receptor ocupado por um agonista promove a troca do GDP ligado pelo GTP intracelular; o complexo α -GTP, então, se dissocia do receptor e do complexo $\beta\gamma$, interagindo com uma proteína-alvo (alvo 1, que pode ser uma enzima, como adenil-ciclase ou fosfolipase C). O complexo $\beta\gamma$ também ativa uma proteína-alvo (alvo 2, que pode ser um canal iônico ou uma quinase). A atividade GTPase da subunidade α aumenta quando a proteína-alvo é ligada, resultando em hidrólise do GTP ligado para GDP, o que faz com que a subunidade α volte a se ligar com $\beta\gamma$.

▼ O que a ligação da subunidade α a uma molécula efetora faz é aumentar sua atividade de GTPase. A magnitude desse aumento é diferente para tipos distintos de efetor. Por ser a hidrólise de GTP a etapa que abole a capacidade da subunidade α de produzir seu efeito, a regulação de sua atividade de GTPase pela proteína efetora significa que a ativação do efetor tende a ser autolimitante. Para além disso, existe um grupo de cerca de vinte proteínas celulares, reguladoras de sinalização da proteína G (RGS) (revisão de [Xie e Palmer, 2007](#)), que possuem uma sequência que liga especificamente as subunidades α , de forma a aumentar significativamente a atividade de GTPase e, dessa forma, acelerar a hidrólise de GTP e inativar o composto. As proteínas RGS exercem, assim, efeito inibitório na sinalização de proteína G, um mecanismo que se acredita ter uma função reguladora em muitas situações.

Como a especificidade da função do GPCR é alcançada de modo que cada tipo de receptor produza um padrão distinto de respostas celulares? Havendo um conjunto comum de proteínas G promíscuas que se ligam aos vários receptores e sistemas efetores em uma célula, pode parecer que toda a especificidade seria perdida, mas claramente as coisas não são assim. Por exemplo, mAChRs e β -adrenoceptores, ambos ocorrendo nas células musculares cardíacas, produzem efeitos funcionais opostos ([Caps. 13 e 14](#)). A razão principal é a variação molecular dentro das subunidades α , das quais mais de vinte subtipos foram identificados¹⁰ ([Tabela 3.3](#)). Quatro classes principais de proteína G (G_s ,

G_v , G_o e G_q) têm importância farmacológica. Como resumido na [Tabela 3.3](#), os subtipos mostram seletividade no que diz respeito aos receptores e aos efetores com os quais se acoplam, tendo domínios de reconhecimento específico em sua estrutura complementar para domínios de ligação de proteína G específicos nas moléculas receptoras e efetoras. A G_s e a G_i produzem, respectivamente, estimulação e inibição da enzima *adenilil ciclase* ([Fig. 3.10](#)).

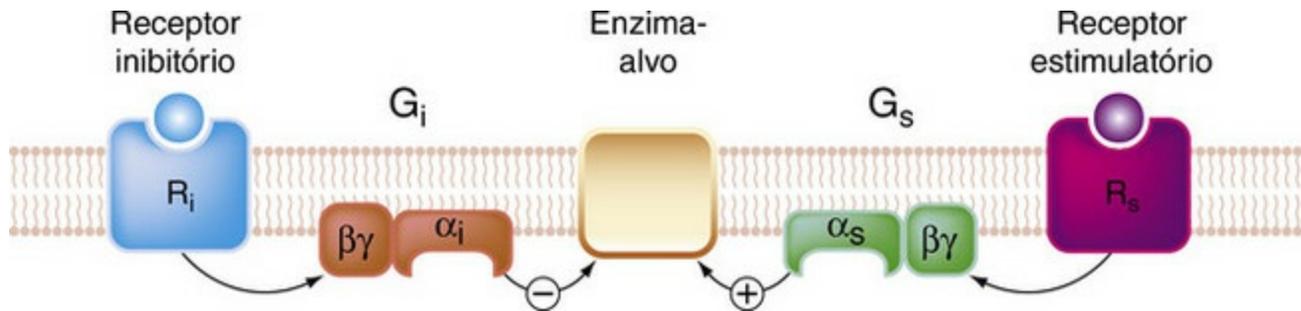


FIG. 3.10 Controle bidirecional de uma enzima-alvo como a adenilato ciclase, por G_s e G_i . A heterogeneidade das proteínas G permite que receptores diferentes exerçam efeitos opostos em uma mesma enzima-alvo.

As subunidades α dessas proteínas G apresentam diferenças estruturais. Uma diferença funcional que se mostrou útil como ferramenta experimental para distinguir qual tipo de proteína G está envolvido em diferentes situações diz respeito à ação de duas toxinas bacterianas: a *toxina colérica* e a *toxina pertússis* ([Tabela 3.3](#)). Essas toxinas, que são enzimas, catalisam uma reação de conjugação (ribosilação do ADP) na subunidade α das proteínas G. A toxina colérica age somente na G_s e causa ativação persistente. Muitos dos sintomas da cólera, como excreção excessiva de fluido pelo epitélio gastrointestinal, devem-se à ativação descontrolada da adenilil ciclase. A toxina pertússis bloqueia especificamente a G_i e a G_o , por impedir a dissociação do trímero da proteína G.

Alvos das proteínas G

Os principais alvos das proteínas G, através dos quais os GPCRs controlam diferentes aspectos da função celular ([Nahorski, 2006; Tabela 3.3](#)), são:

- *adenilil ciclase*, uma enzima responsável pela formação de AMPc
- *fosfolipase C*, por sua vez, enzima responsável pela formação de fosfato de inositol e diacilglicerol (DAG);
- *canais iônicos*, particularmente os canais de cálcio e de potássio;
- *Rho A/Rho quinase*, um sistema que regula a atividade das muitas vias de sinalização que controlam o crescimento e a proliferação celular, a contração da musculatura lisa etc.;
- *proteína quinase ativada por mitógenos* (MAP quinase), um sistema que controla muitas funções celulares, incluindo a divisão celular.

Sistema adenilil ciclase/AMPc

A descoberta por Sutherland e seus colaboradores do papel do AMPc (3',5'-adenosina-monofosfato cíclico) como mediador intracelular derrubou, com um só golpe, as barreiras existentes entre a bioquímica e a farmacologia, introduzindo o conceito de segundos mensageiros na transdução do sinal. O AMPc é um nucleotídeo sintetizado no interior da célula a partir do ATP, pela ação de uma enzima ligada à membrana, a adenilil ciclase. É produzido continuamente e inativado por hidrólise a 5'-AMP, através da ação de uma família de enzimas conhecidas como fosfodiesterases (PDEs, do inglês *phosphodiesterases*; mais adiante). Muitos fármacos, hormônios e neurotransmissores diferentes agem nos GPCRs e produzem seus efeitos aumentando ou diminuindo a atividade catalítica da adenilil ciclase, elevando ou diminuindo, assim, a concentração de AMPc dentro da célula. Nas células dos mamíferos, existem dez isoformas moleculares diferentes da enzima, algumas das quais respondem seletivamente a $G\alpha_s$ ou $G\alpha_i$.

O AMP cíclico regula muitos aspectos da função celular, incluindo, por exemplo, enzimas envolvidas no metabolismo energético, divisão e diferenciação celulares, transporte de íons, canais iônicos e as proteínas contráteis no músculo liso. Esses efeitos variados são, contudo, todos efetuados por um mecanismo em comum, ou seja, a ativação de *proteína quinases* pelo AMPc – principalmente a proteína quinase A (PKA) nas células eucarióticas. As proteínas quinases regulam a função de muitas proteínas celulares diferentes pelo controle da fosforilação proteica. A [Figura 3.11](#) mostra como a produção aumentada de AMPc em resposta à ativação do β -adrenoceptor afeta as enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio e da gordura no fígado e nas células adiposas e musculares. O resultado é uma resposta coordenada, na qual a energia armazenada em forma de glicogênio e gordura se torna disponível em forma de glicose para suprir a contração muscular.

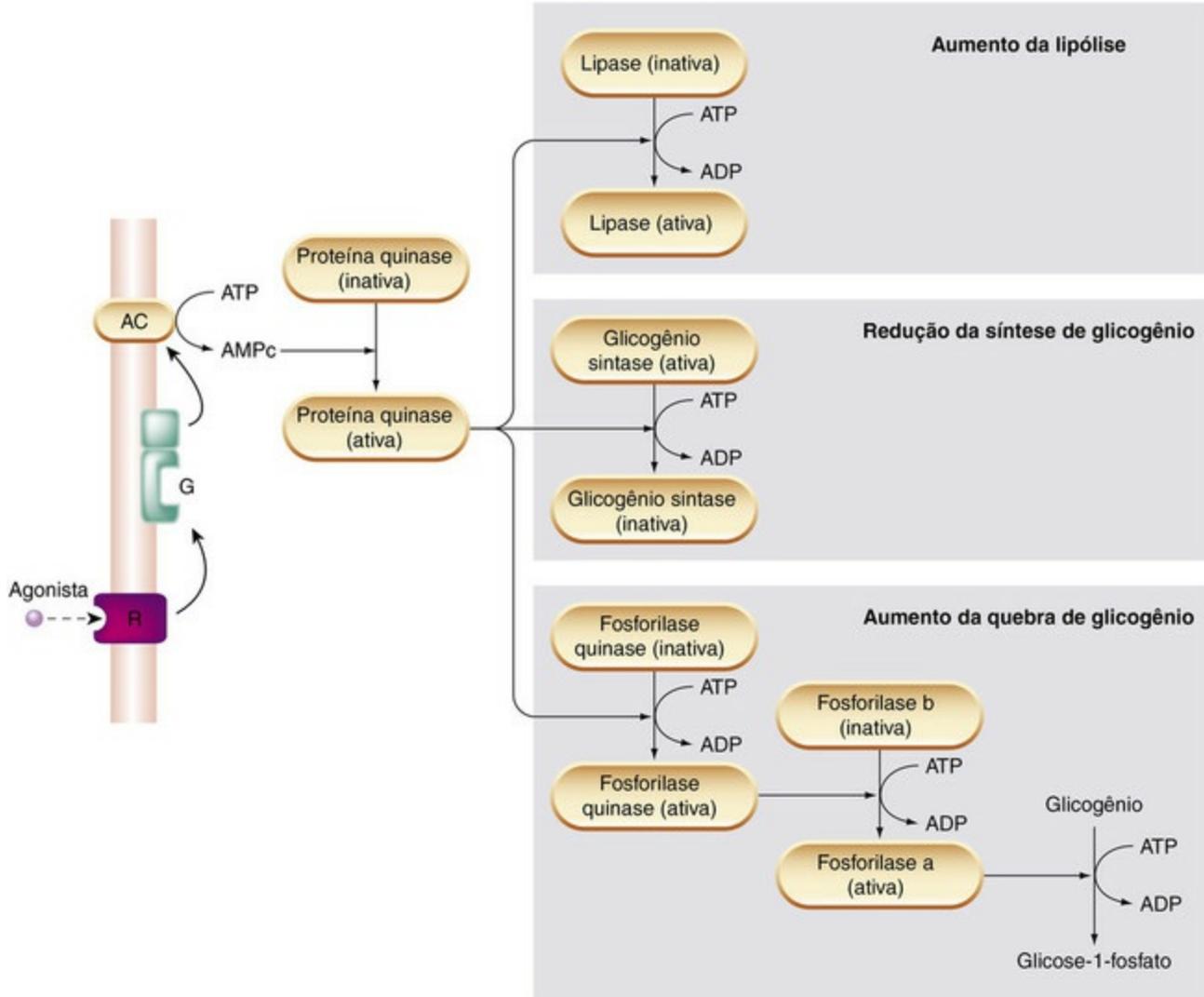


FIG. 3.11 Regulação do metabolismo energético pelo AMPc. AC, adenilil ciclase.

Outros exemplos de regulação pelas proteínas quinases dependentes de AMPc incluem a atividade aumentada dos canais de cálcio ativados por voltagem nas células do músculo cardíaco (Cap. 21). A fosforilação desses canais aumenta a quantidade de Ca^{2+} que entra na célula durante o potencial de ação e, por conseguinte, aumenta a força da contração do coração.

No músculo liso, a proteína quinase dependente de AMPc fosforila (e assim inativa) outra enzima, a *quinase da miosina de cadeia leve*, que é necessária à contração. Isso explica o relaxamento do músculo liso produzido por muitos fármacos que aumentam a produção de AMPc no músculo liso (Cap. 4).

Como já mencionado, os receptores ligados à G_i , mais do que à G_s , inibem a adenilil ciclase e, assim, reduzem a formação de AMPc. Os exemplos incluem certos tipos de mAChR (p. ex., o receptor M_2 do músculo cardíaco; Cap. 13), os α_2 -adrenoceptores no músculo liso (Cap. 14) e os receptores opioides (Cap. 42). A adenilato ciclase pode ser diretamente ativada por fármacos como o **forskolin**, que está sendo utilizado experimentalmente no estudo do papel do sistema AMPc.

O AMP cíclico é hidrolisado dentro das células pelas *fosfodiesterases* (PDEs), uma importante e ubíqua família de enzimas. Existem 11 subtipos de PDE, dos quais alguns

(p. ex., PDE₃ e PDE₄) são seletivos para AMPc, enquanto outros (p. ex., PDE₅) são seletivos para GMPc. A maior parte é moderadamente inibida por fármacos como as metilxantinas (p. ex., **teofilina** e **cafeína**; Caps. 28 e 48). O **rolipram** (usado no tratamento da asma; Cap. 28) é seletivo para PDE₄ expressa nas células inflamatórias; **milrinona** (usada no tratamento da insuficiência cardíaca; Cap. 21) é seletiva para PDE₃, a qual é expressa no músculo cardíaco; a **sildenafil** (mais conhecida como Viagra®; Cap. 35) é seletiva para PDE₅ e, conseqüentemente, reforça os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico (NO) e de fármacos que liberam NO, cujos efeitos são mediados pelo GMPc (Cap. 20). A similaridade entre algumas ações desses fármacos com as das aminas simpatomiméticas (Cap. 14) provavelmente reflete sua propriedade comum, que é a de aumentar a concentração intracelular de AMPc. Estão em desenvolvimento inibidores seletivos das várias PDEs, principalmente para o tratamento de doenças cardiovasculares e respiratórias.

O sistema fosfolipase C/fosfato de inositol

O sistema *fosfoinositídeo*, um importante sistema intracelular de segundos mensageiros, foi descoberto na década de 1950 por Hokin e Hokin, que estavam interessados principalmente no mecanismo de secreção de sais pelas glândulas nasais das aves marinhas. Eles constataram que a secreção era acompanhada de aumento da renovação de uma classe menor de fosfolipídeos de membrana, conhecidos como fosfoinositídeos (coletivamente designados de PIs; Fig. 3.12). Posteriormente, Michell e Berridge descobriram que muitos hormônios que produzem elevação na concentração intracelular de Ca²⁺ livre (incluindo, por exemplo, agonistas muscarínicos e agonistas de α -adrenoceptores que agem no músculo liso e nas glândulas salivares, e **vasopressina**, que atua sobre as células hepáticas) também aumentam a renovação de PI. Posteriormente, descobriu-se que um membro em particular da família PI, chamado fosfatidilinositol, (4,5) bisfosfato (PIP₂), que possui grupos adicionais de fosfato ligados ao anel inositol, desempenha papel-chave. O PIP₂ é o substrato de uma enzima ligada à membrana, a fosfolipase C β (PLC β), que efetua sua clivagem em *diacilglicerol* (DAG) e *inositol (1,4,5) trifosfato* (IP₃; Fig. 3.13), os quais atuam como segundos mensageiros, conforme discutido mais adiante (pág. 35). A ativação da PLC β por vários agonistas é mediada por uma proteína G (G_q; Tabela 3.3). Após a clivagem do PIP₂, o *status quo* é restabelecido, como mostra a Figura 3.13, sendo o DAG fosforilado destinado a formar ácido fosfatídico (PA), enquanto o IP₃ é desfosforilado e, a seguir, reacoplado ao PA, para formar PIP₂ mais uma vez.¹¹ O **lítio**, um agente usado em psiquiatria (Cap. 47), bloqueia essa via de reciclagem (Fig. 3.13).

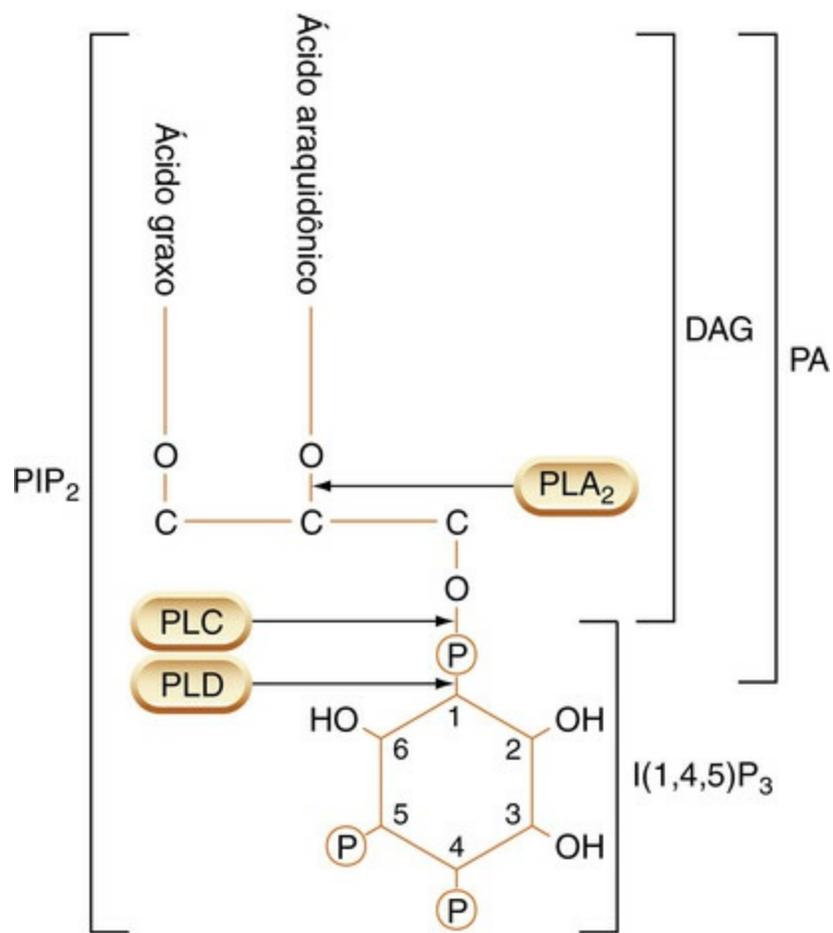


FIG. 3.12 Estrutura do fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂), mostrando pontos de clivagem por diferentes fosfolipases para produzir mediadores ativos. A clivagem pela fosfolipase A₂ (PLA₂) produz ácido araquidônico. A clivagem pela fosfolipase C (PLC) produz inositol trisfosfato (I(1, 4, 5)P₃) e diacilglicerol (DAG). PA, ácido fosfatídico; PLD, fosfolipase D.

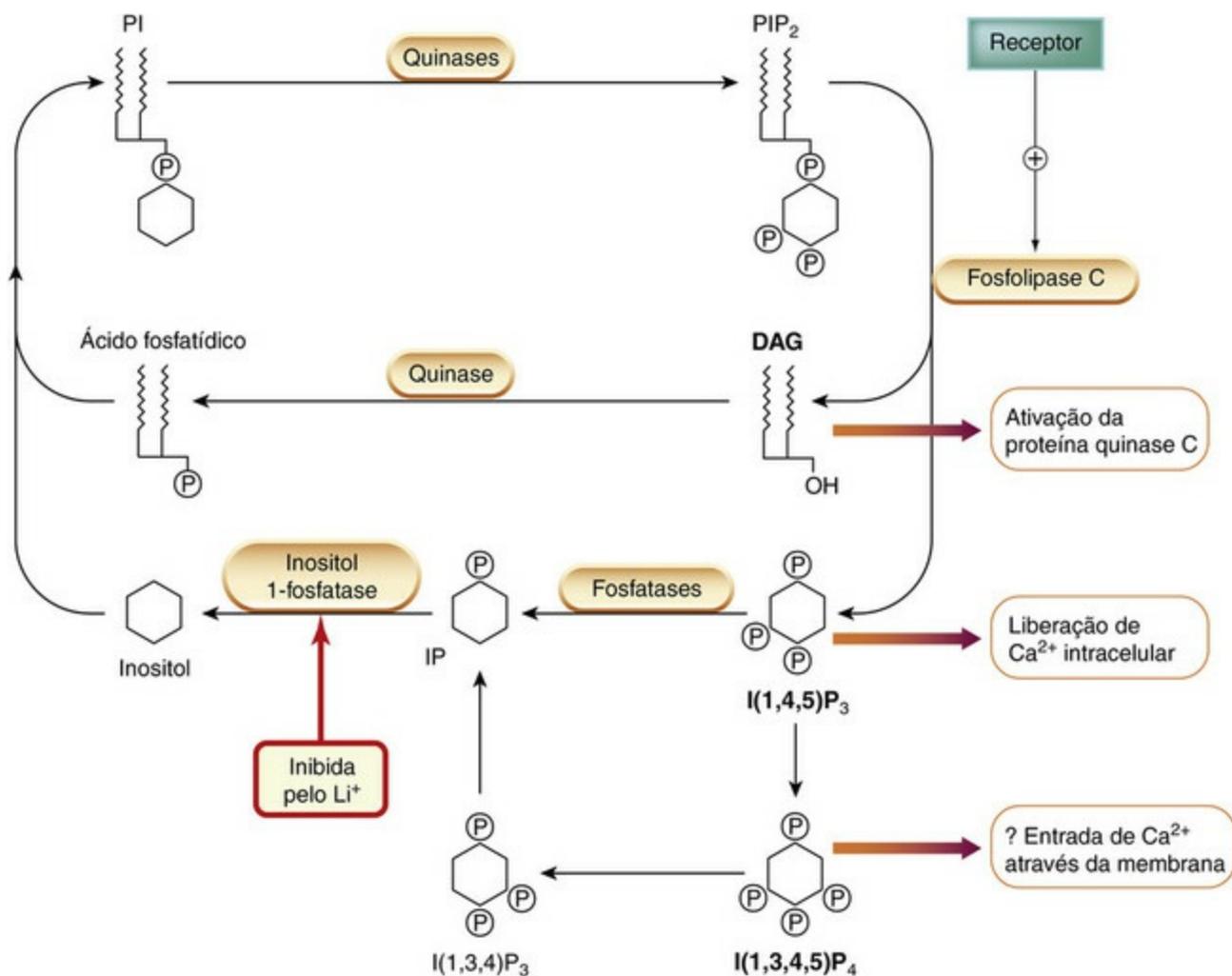


FIG. 3.13 Ciclo do fosfatidilinositol (PI).

A ativação da fosfolipase C mediada por receptor resulta na clivagem do fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂), formando diacilglicerol (DAG) (que ativa a proteína quinase C) e inositol trisfosfato (IP₃) (que libera Ca²⁺ intracelular). Não se sabe ao certo a função do inositol tetrafosfato (IP₄), que é formado a partir do IP₃ e de outros fosfatos de inositol, mas pode facilitar a entrada de Ca²⁺ através da membrana plasmática. O IP₃ é inativado por desfosforilação em inositol. O DAG é convertido em ácido fosfatídico, e esses dois produtos são usados para regenerar o PI e o PIP₂.

Fosfatos de inositol e cálcio intracelular

O inositol (1,4,5) trisfosfato (IP₃) é um mediador hidrossolúvel que é liberado no citosol e age em um receptor específico – o receptor IP₃ –, que é um canal de cálcio controlado por ligante presente na membrana do retículo endoplasmático. A função principal do IP₃, descrita em mais detalhes no [Capítulo 4](#), é controlar a liberação de Ca²⁺ das reservas intracelulares. Como muitos efeitos de fármacos e hormônios envolvem o Ca²⁺ intracelular, essa via é particularmente importante. O IP₃ é convertido dentro da célula para o (1,3,4,5) tetrafosfato, IP₄, por uma quinase específica. A função exata do IP₄ ainda é incerta, mas algumas evidências sugerem que ele e os fosfatos de inositol atuam na sinalização do controle da expressão gênica.

Diacilglicerol e proteína quinase C

O diacilglicerol é produzido, assim como o IP₃, sempre que ocorre hidrólise de PI

induzida por receptores. O principal efeito do DAG é ativar uma proteína quinase, a *proteína quinase C* (PKC), que catalisa a fosforilação de várias proteínas intracelulares. O DAG, diferentemente dos fosfatos de inositol, é bastante lipofílico e se mantém na membrana. Liga-se a um ponto específico na molécula da PKC, fazendo com que a enzima migre do citosol para a membrana da célula, tornando-se, então, ativada. Existem pelo menos dez diferentes subtipos de PKC em mamíferos, com distribuições celulares distintas e que fosforilam diferentes proteínas. Vários são ativados por DAG e por níveis intracelulares elevados de Ca^{2+} , ambos produzidos pela ativação de GPCRs. As PKCs são ativadas também por ésteres de forbol (compostos altamente irritantes produzidos por certas plantas, que promovem a formação de tumores) que têm sido extremamente úteis no estudo das funções da PKC. Um dos subtipos é ativado pelo mediador lipídico, o ácido araquidônico ([Cap. 18](#)), produzido pela ação da fosfolipase A_2 sobre os fosfolípídeos da membrana, de modo que também pode ocorrer a ativação da PKC por agonistas que ativam aquela enzima. As várias isoformas da PKC, como as tirosinas quinases, discutidas adiante (pág. 39), agem em muitas proteínas funcionais diferentes, como canais iônicos, receptores, enzimas (incluindo outras quinases), fatores de transcrição e proteínas do citoesqueleto. A fosforilação de proteínas pelas quinases desempenha função central na transdução de sinal, regulando muitos aspectos diferentes da função celular. A conexão DAG-PKC fornece um mecanismo pelo qual os GPCRs podem mobilizar esse exército de agentes controladores.

Canais iônicos como alvos das proteínas G

Outra função importante dos receptores acoplados à proteína G é o controle da função dos canais iônicos diretamente através de mecanismos que não envolvem segundos mensageiros como AMPc ou fosfatos de inositol. A interação direta do canal proteína G, através das subunidades $\beta\gamma$ das proteínas G_i e G_o , aparenta ser um mecanismo geral para controle dos canais K^+ e Ca^{2+} . No músculo cardíaco, por exemplo, é dessa forma que o mAChRs aumenta a permeabilidade de K^+ (hiperpolarizando, portanto, as células e inibindo a atividade elétrica; [Cap. 21](#)). Mecanismos semelhantes operam nos neurônios, onde muitos fármacos inibitórios, como, por exemplo, os analgésicos opioides, reduzem a excitabilidade ao abrirem determinados canais K^+ – conhecidos como canais de K^+ retificados internamente pela proteína G (GIRK) – ou através da inibição dos canais N e Ca^{2+} tipo P/Q dependentes da voltagem e, dessa forma, reduzindo a liberação do neurotransmissor ([Caps. 4 e 42](#)).

Os principais papéis prováveis dos GPCRs no controle das enzimas e dos canais iônicos estão apresentados de forma resumida na [Figura 3.14](#).

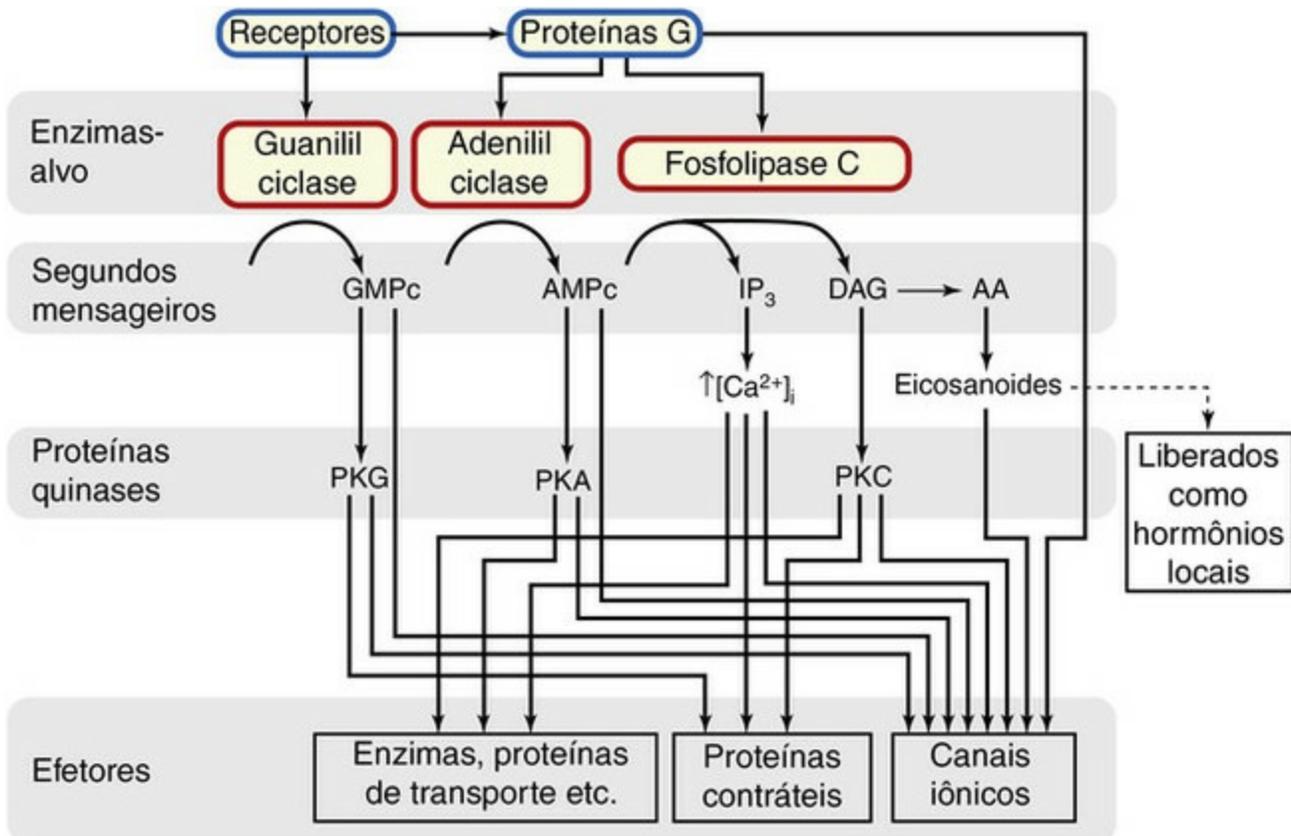


FIG. 3.14 Controle dos sistemas efetores celulares pela proteína G e segundos mensageiros. AA, ácido araquidônico; DAG, diacilglicerol; IP₃, inositol trifosfato. Estão ausentes nesta figura as vias de sinalização nas quais as arrestinas se ligam aos GPCRs (e não às proteínas G) para desencadear os eventos seguintes (*downstream*) (ver o texto).

Sistema Rho/Rho quinase

▼ Essa via de transdução de sinal (Bishop e Hall, 2000) é ativada por certos GPCRs (e também por mecanismos não GPCR), que se acoplam a proteínas G do tipo G_{12/13}. A subunidade α livre da proteína G interage com o *fator de troca do nucleotídeo guanosina*, que facilita a permuta GDP-GTP em outra GTPase, Rho. A Rho-GDP, que é a forma de repouso, é inativa, mas, quando ocorre a permuta GDP-GTP, a Rho é ativada e, por sua vez, ativa a Rho quinase. A Rho quinase fosforila muitos substratos proteicos e controla uma ampla variedade de funções celulares, incluindo contração e proliferação do músculo liso, angiogênese e remodelação sináptica. Por aumentar a vasoconstrição da artéria pulmonar induzida por hipóxia, a ativação da Rho quinase é considerada importante na patogênese da hipertensão pulmonar (Cap. 22). Inibidores específicos da Rho quinase (p. ex., **fasudil**) estão em desenvolvimento para uma grande gama de indicações clínicas – uma área a ser observada.

O sistema das MAP-quinase

▼ O sistema das MAP-quinase envolve várias vias de transdução de sinal (Fig. 3.15) que são ativadas, não só por várias citocinas e fatores de crescimento que atuam nos receptores operados por quinases (pág. 40, Fig. 3.17), mas também por ligantes de

GPCRs. A ligação de GPCRs a diferentes grupos de Map-quinases pode envolver as subunidades α e $\beta\gamma$ da proteína G, bem como Src e arrestinas – proteínas também envolvidas na dessensibilização do GPCR (pág. 36) (Pierce e Lefkowitz, 2001). O sistema da Map-quinase controla muitos dos processos envolvidos na expressão genética, na divisão celular, na apoptose e na regeneração dos tecidos.

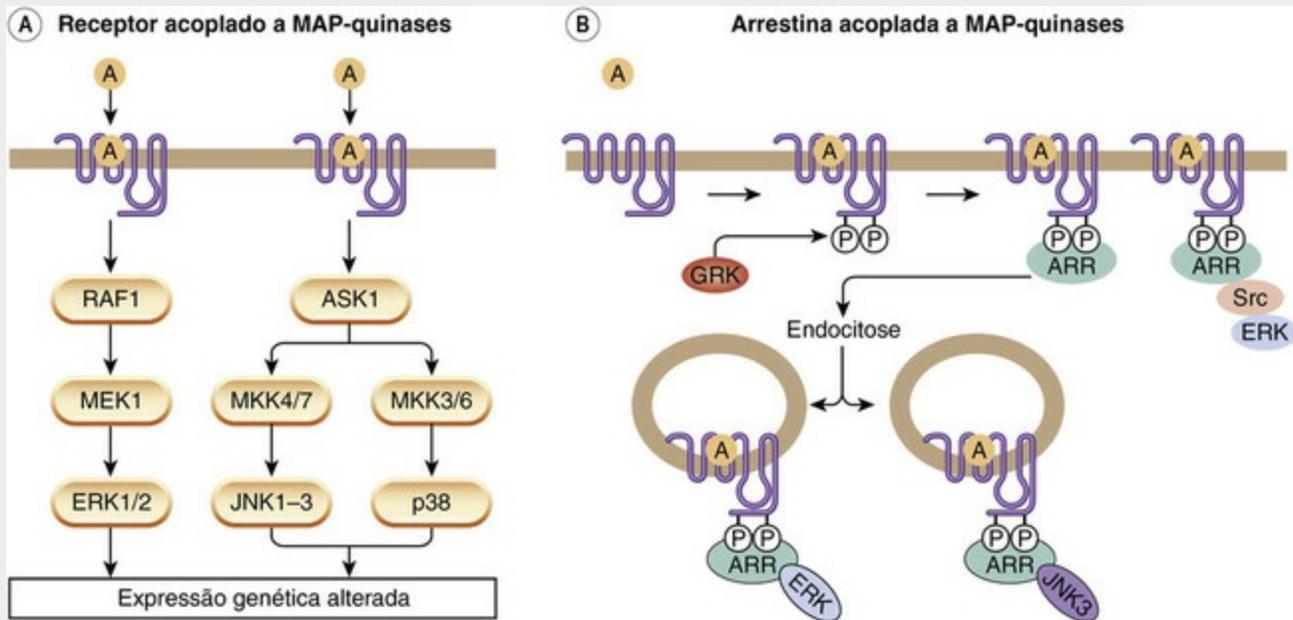


FIG. 3.15 Ativação da cascata Map-quinase do GPCR.

[A] Ativação sequencial de múltiplos compostos da cascata MAP-quinase. A ativação da cascata MAP-quinase do GPCR pode envolver as subunidades $G\alpha$ e $\beta\gamma$ (não apresentado). [B] Ativação do ERK e do JNK3 através da interação com as arrestinas (β ARR). A ativação do ERK pode acontecer tanto na membrana plasmática envolvendo Src como através de ativação direta após internalização do complexo receptor/arrestina. ARR, arrestina; GRK, receptor de quinases acopladas à proteína G.

Outros desenvolvimentos na biologia do GPCR

▼ No início dos anos 1990, acreditava-se que já se conhecia, em certa medida, a função do GPCR, tal como descrito a seguir. Desde então, o enredo tem-se complicado e desenvolvimentos posteriores levaram à necessidade de uma revisão substancial do modelo básico.

Dessensibilização do GPCR

▼ Tal como descrito no [Capítulo 2](#), a dessensibilização é característica da maior parte dos GPCRs, e os mecanismos subjacentes têm sido estudados exaustivamente. A *dessensibilização homóloga* restringe-se aos receptores ativados pelo agonista dessensibilizador, enquanto a *dessensibilização heteróloga* afeta também outros GPCRs. Há dois processos principais envolvidos (Ferguson, 2001; Kelly *et al.*, 2008):

- fosforilação do receptor;

- internalização do receptor (endocitose).

A sequência de GPCRs inclui determinados resíduos (serina e treonina), principalmente na extremidade do C-terminal citoplasmático, que pode sofrer fosforilação através de GPCR quinases (GRKs) específicas acopladas à membrana e por quinases como a PKA e a PKC.

Na ativação do receptor, GRK2 e GRK3 são recrutados para a membrana plasmática ao se ligarem a subunidades $\beta\gamma$ dispersas da proteína G. Posteriormente, os GRKs fosforilam os receptores em seu estado ativado (ou seja, ligados ao agonista). O receptor fosforilado atua como um local de ligação das arrestinas, proteínas intracelulares que bloqueiam a interação entre o receptor e as proteínas G, produzindo uma *dessensibilização homóloga* seletiva. A ligação da arrestina também sinaliza o receptor para endocitose através de vesículas revestidas por clatrina (Fig. 3.16). O receptor internalizado pode, então, ser desfosforilado e reinserido na membrana plasmática (ressensibilização) ou encaminhado para os lisossomas, onde é degradado (inativação). Aparentemente, esse tipo de dessensibilização ocorre na maioria dos GPCRs, mas com diferenças sutis que fascinam os aficionados.

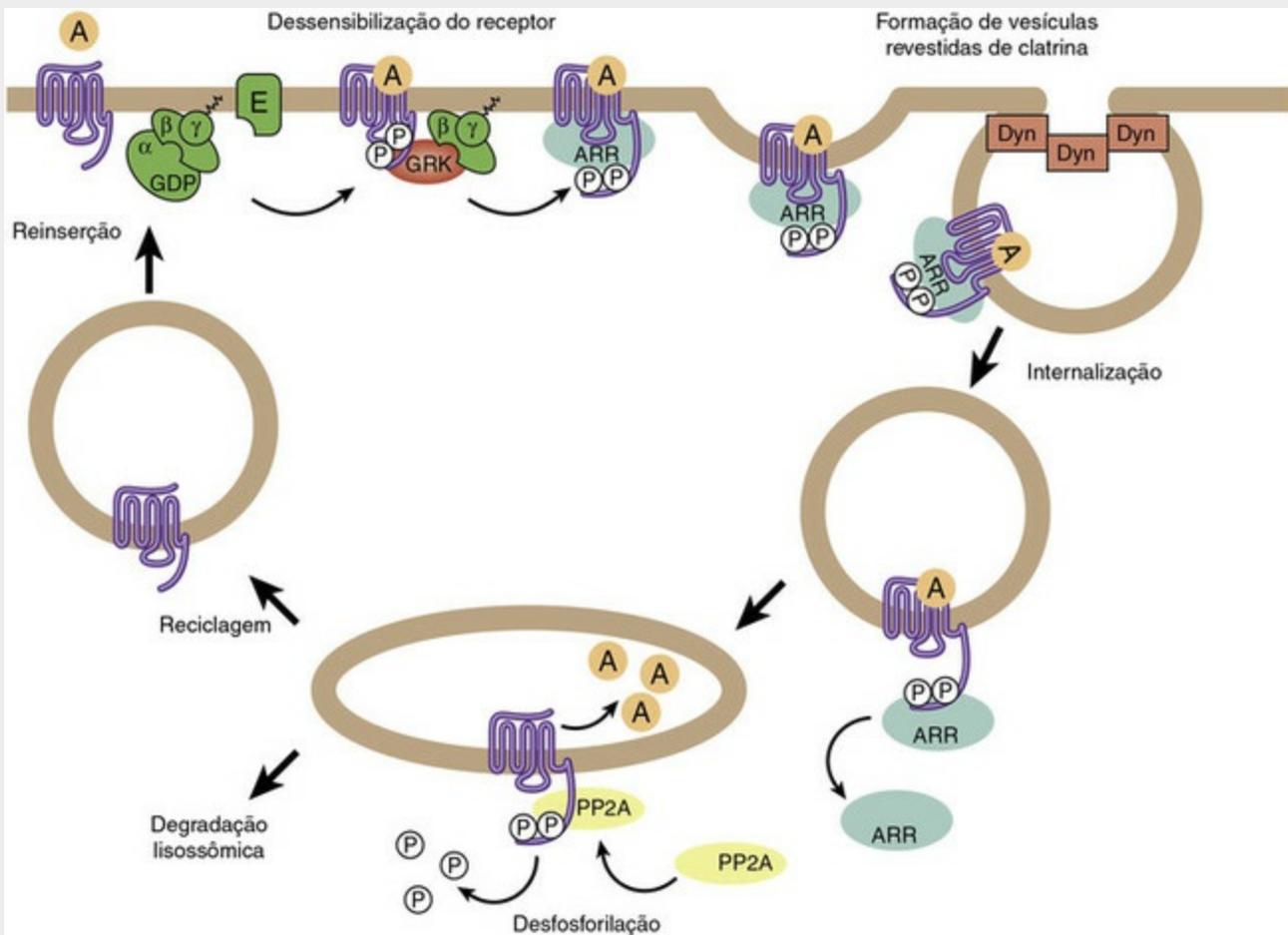


FIG. 3.16 Dessensibilização e movimentação dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Na ativação prolongada do agonista do GPCR, determinados receptores de quinases acoplados à proteína G (GRKs) são recrutados para a membrana plasmática e fosforilam o receptor. A essa altura, a arrestina (ARR) liga e desloca o GPCR para vesículas revestidas de clatrina para uma subsequente internalização nos endossomas, num processo dependente de dinamina. O GPCR, então, é desfosforilado por uma fosfatase (PP2A) ou é reenviado para a membrana plasmática, ou ainda é degradado pelos lisossomas. ARR, arrestina; Dyn, dinamina; GRK, receptor de quinases acoplados à proteína G; PP2A, fosfatase 2A.

A fosforilação por PKA e PKC em resíduos diferentes dos visados pelos GRKs conduz normalmente uma ligação fraca entre o receptor ativo e a proteína G, e, por essa razão, o efeito do agonista é reduzido. Isso pode conduzir a uma dessensibilização homóloga ou heteróloga, dependendo de outros receptores, que não aqueles envolvidos com o agonista dessensibilizado, serem simultaneamente desfosforilados pelas quinases, algumas, inclusive, não muito seletivas. Provavelmente, os receptores fosforilados pelas quinases dos segundos mensageiros não são internalizados e são reativados pela fosforilação através de fosfatases quando o agonista é removido.

Oligomerização do GPCR

▼ A visão convencional de que GPCRs existem e funcionam como proteínas monoméricas (em contraste com os canais iônicos, que, em geral, formam complexos multiméricos; pág. 26) foi abalada pelo trabalho realizado com o receptor GABA_B . Existem dois subtipos desse GPCR, codificados por genes diferentes, e o receptor

funcional consiste em um heterodímero de ambos (Cap. 38). Uma situação semelhante ocorre com os receptores de glutamato acoplados à proteína G. Curiosamente, embora tais dímeros possuam dois locais potenciais de ligação a agonistas – um em cada subunidade –, apenas um é funcional, e a sinalização é feita através do dímero para o outro receptor no dímero acoplado à proteína G (Fig. 38.9).

Outros GPCRs são funcionais como monômeros. Agora, parece provável que a maioria, se não todos os GPCRs, possam existir como oligômeros homéricos ou heteroméricos (ou seja, dímeros ou grandes oligômeros) (Prinster *et al.*, 2005). No grupo dos receptores opioides (Cap. 42), o receptor μ foi cristalizado como dímero, e heterodímeros estáveis e funcionais dos receptores κ e δ , cujas propriedades farmacológicas são distintas daquelas apresentadas por qualquer das moléculas originárias, foram criados em linhagens celulares. Também se descobriu maior diversidade de combinações do GPCR, como, por exemplo, entre receptores de dopamina (D_2) e somatostatina, nos quais ambos os ligantes agem com potência aumentada. Divagando um pouco mais no campo da pesquisa de atribuições funcionais, o receptor de dopamina D_5 pode acoplar-se diretamente a um canal iônico controlado por ligante, o receptor de $GABA_A$, inibindo a função deste último sem a intervenção de nenhuma proteína G (Liu *et al.*, 2000). Até agora, essas interações foram estudadas principalmente em linhagens celulares desenvolvidas por engenharia genética, mas também ocorrem em células nativas. Complexos diméricos funcionais entre receptores de angiotensina (AT_1) e bradicinina (B_2) ocorrem em plaquetas humanas e mostram maior sensibilidade à angiotensina do que a receptores de AT_1 “puros” (AbdAlla *et al.*, 2001). Em mulheres grávidas com hipertensão (toxemia pré-eclâmptica), o número desses dímeros aumenta devido à expressão aumentada de receptores B_2 , resultando – paradoxalmente – em aumento de sensibilidade à ação vasoconstritora da angiotensina. Esse é o primeiro exemplo do papel da dimerização em uma doença humana.



Efetores controlados por proteínas G

Duas vias fulcrais de segundos mensageiros são controladas por receptores via proteínas G:

- Adenilil ciclase/AMPC:
 - podem ser ativadas ou inibidas por ligantes farmacológicos, dependendo da natureza do receptor e da proteína G
 - a adenilil ciclase catalisa a formação do mensageiro intracelular AMPC
 - o AMPC ativa várias proteínas quinases que controlam a função celular de muitas maneiras diferentes, por meio de fosforilação de várias enzimas, transportadores e outras proteínas
- Fosfolipase C/trisfosfato de inositol (IP_3)/diacilglicerol (DAG):
 - catalisa a formação de dois mensageiros intracelulares, IP_3 e DAG, a partir de fosfolipídeos de membrana
 - o IP_3 atua aumentando o Ca^{2+} citosólico livre, pela liberação de Ca^{2+} de

compartimentos intracelulares

- o aumento do Ca^{2+} livre dá início a vários eventos, incluindo contração, secreção, ativação de enzimas e hiperpolarização de membranas
- o DAG ativa a proteína quinase C, que controla muitas funções celulares através da fosforilação de várias proteínas

As proteínas G ligadas a receptores controlam também:

- Canais iônicos
 - abertura de canais de potássio que resulta numa hiperpolarização da membrana
 - inibição de canais de cálcio, reduzindo, assim, a liberação de neurotransmissores
- Fosfolipase A_2 (e, portanto, a formação de ácido araquidônico e eicosanoides)

É muito cedo para dizer qual impacto essa versatilidade recém- descoberta dos GPCRs em se conectar com outros receptores para formar combinações funcionais terá na farmacologia convencional e na terapêutica, mas pode ser considerável.

Receptores constitutivamente ativos

▼ Os receptores acoplados à proteína G podem estar ativos constitutivamente (*i. e.*, espontaneamente) na ausência de qualquer agonista (Cap. 2 e revisão por Costa e Cotecchia, 2005). Isso foi demonstrado primeiramente para o β -adrenoceptor (Cap. 14), em que mutações na terceira alça intracelular, ou simplesmente superexpressão do receptor, resultam em sua ativação constitutiva. Atualmente, existem muitos exemplos de GPCRs nativos que mostram atividade constitutiva quando expressos *in vitro*. O receptor de histamina H_3 também mostra atividade constitutiva *in vivo*, e isso pode ser um fenômeno muito geral. Isso significa que os agonistas inversos (Cap. 2), que suprimem essa atividade basal, podem exercer efeitos distintos aos dos agonistas neutros, que bloqueiam os efeitos do agonista sem afetar a atividade basal.

Especificidade do agonista

▼ Acreditava-se que a conexão entre determinado GPCR e uma via de transdução de sinal dependesse principalmente da estrutura do receptor, especialmente na região da terceira alça intracelular, que confere especificidade a certa proteína G, a partir da qual o restante da via de transdução de sinal prossegue. Isso significaria que, consoante o modelo de dois estados, discutido no Capítulo 2, todos os agonistas com ação em um receptor em particular estabilizariam o mesmo estado ativado (R^*) e deveriam ativar a mesma via de transdução de sinal, produzindo o mesmo tipo de resposta celular. Hoje está claro que essa visão é uma supersimplificação. Em muitos casos, por exemplo com agonistas que agem em receptores da angiotensina, ou agonistas inversos no β -adrenoceptor, os efeitos celulares são qualitativamente diferentes com diferentes ligantes, levando a crer na existência de mais de um – provavelmente muitos – estados R^* (por vezes, referido como *agonismo tendencioso*; Cap. 2). A ligação das arrestinas aos

GPCRs inicia o processo de sinalização da Map-quinase, de modo que os agonistas que induzem a “dessensibilização” GRK/arrestina vão terminar parte da sinalização GPCR, mas também poderão ativar a sinalização através das arrestinas, o que pode continuar mesmo depois de o composto receptor/arrestina ter sido internalizado (Fig. 3.15).

O agonismo tendencioso tem implicações profundas – o que até constitui uma heresia para alguns farmacologistas que estão acostumados a refletir sobre os agonistas em termos de sua afinidade e eficácia e nada mais; esses fatos abrirão uma nova dimensão na maneira de entender a eficácia e a especificidade dos fármacos (Kelly *et al.*, 2008).

RAMPs

▼ As proteínas modificadoras da atividade dos receptores (RAMPs, do inglês *receptor activity-modifying proteins*) constituem uma família de proteínas de membrana que se associam a vários GPCRs e alteram suas características funcionais. Foram descobertas em 1998, quando se verificou que o receptor funcionalmente ativo de um neuropeptídeo, o **peptídeo relacionado com o gene da calcitonina** (CGRP) (Cap. 18), consiste em um complexo formado por um GPCR – chamado receptor semelhante ao receptor de calcitonina (CRLR, do inglês *calcitonin receptor-like receptor*) – que, por si, não apresenta atividade, e outra proteína de membrana (RAMP1). Surpreendentemente, o CRLR, quando acoplado a outra RAMP (RAMP2), demonstrou uma farmacologia bem diferente, sendo ativado por outro peptídeo, a **adrenomedulina**. Em outras palavras, a especificidade ao agonista é conferida pela RAMP associada, assim como pelo próprio GPCR. Surgiram mais RAMPs e, até o presente, quase todos os exemplos implicam receptores peptídicos, exceto no caso do receptor sensível ao cálcio. As RAMPs são um exemplo de como as interações proteína-proteína influenciam o comportamento farmacológico dos receptores de forma altamente seletiva, podendo tornar-se novos alvos no desenvolvimento de fármacos (Sexton *et al.*, 2012).

Sinalização independente das proteínas G

▼ Ao usarmos a expressão “receptores acoplados à proteína G” para descrever a classe de receptores caracterizada por sua estrutura hepta-helicoidal, estamos seguindo dogmas de textos convencionais, mas negligenciando o fato de que as proteínas G não são o único vínculo entre GPCRs e os vários sistemas efetores que regulam. Nesse contexto, é importante a sinalização mediada através de arrestinas ligadas ao receptor (pág. 38), e não através de proteínas G (revisão de Pierce e Lefkowitz, 2001; Delcourt *et al.*, 2007). As arrestinas podem agir como intermediários na ativação do GPCR da cascata de MAP-quinase (Fig. 3.15).

Há muitos exemplos em que as várias “proteínas adaptadoras”, que ligam os receptores do tipo tirosina-quinase a seus efetores (pág. 40), também podem interagir

com os GPCRs (Brzostowski e Kimmel, 2001), permitindo que os mesmos sistemas efetores possam ser regulados por receptores de ambos os tipos.

Resumindo, o simples dogma em que se apoiam muitos de nossos conhecimentos atuais sobre os GPCRs, como

um gene GPCR – uma proteína GPCR – um GPCR funcional – uma proteína G – uma resposta

está dando sinais de mudança. Em particular:

- um gene, através de *splicing* alternativo, edição de RNA etc., pode dar origem a mais de uma proteína de receptor;
- uma proteína GPCR pode associar-se a outras, ou a outras proteínas como as RAMPs, e dar origem a mais de um tipo de receptor funcional;
- diferentes agonistas podem afetar o receptor de diversas maneiras e produzir respostas qualitativamente diferentes.
- a via de transdução de sinal não requer impreterivelmente uma proteína G e demonstra interações com receptores ligados à tirosina quinase;

Os receptores acoplados à proteína G são moléculas evidentemente versáteis e aventureiras ao redor das quais gira boa parte da farmacologia moderna, e ninguém deve imaginar que tenhamos chegado ao fim da história.

Tipo 3: Receptores ligados a quinases e receptores correlatos

Esses receptores de membrana são bastante diferentes dos canais controlados por ligantes e dos GPCRs, tanto em estrutura como em função. Eles medeiam as ações de uma ampla variedade de proteínas mediadoras, incluindo fatores de crescimento e citocinas (Cap. 18), e hormônios como a insulina (Cap. 31) e a leptina (Cap. 32), cujos efeitos são exercidos principalmente em nível de transcrição gênica. A maioria desses receptores é constituída de grandes proteínas que consistem em uma cadeia única de até 1.000 resíduos, com uma única região helicoidal transmembranar, a qual liga um amplo domínio extracelular de ligantes a um domínio intracelular de tamanho e função variáveis. A estrutura básica é mostrada na Figura 3.3C, porém existem muitas variantes (mais adiante). Mais de cem receptores desse tipo foram clonados e existem muitas variações estruturais. Para maiores detalhes, veja a revisão Hubbard e Miller (2007). Eles têm importante papel no controle da divisão, no crescimento e na diferenciação celulares, assim como na inflamação, na reparação tecidual, na apoptose e nas respostas imunológicas, assuntos discutidos mais adiante nos Capítulos 5 e 18.

Os principais tipos são os seguintes:

Receptores tirosina quinase (RTKs). Esses receptores têm a estrutura básica mostrada na Figura 3.17A, incorporando uma porção de tirosina quinase na região intracelular. Estão incluídos receptores para muitos fatores de crescimento, como o **fator de crescimento epidérmico** e o **fator de crescimento neuronal**, e também o grupo de

receptores Toll-símiles, que reconhecem lipopolissacarídeos bacterianos e têm importante participação na reação do organismo à infecção ([Cap. 6](#)). O receptor de insulina ([Cap. 31](#)) também pertence à classe dos RTKs, embora possua uma estrutura dimérica mais complexa.

transforming growth factor).

Receptores de citocinas. Esses receptores (Fig. 3.17B) carecem de atividade enzimática intrínseca. Quando ocupados, ativam várias tirosina quinases, tal como as Jak (Janus-quinase). Os ligantes para esses receptores incluem citocinas como **interferonas** e **fatores estimulantes de colônia**, envolvidos nas respostas imunológicas.

Mecanismos da fosforilação proteica e da cascata das quinases

A fosforilação de proteínas (Cohen, 2002) é um mecanismo-chave para controlar a função de proteínas (p. ex., enzimas, canais iônicos, receptores, proteínas de transporte) envolvidas na regulação dos processos celulares. Fosforilação e desfosforilação são realizadas por *quinases* e *fosfatases*, respectivamente – enzimas das quais algumas centenas de subtipos estão representadas no genoma humano –, as quais, por sua vez, estão elas mesmas sujeitas à regulação, dependendo de seu estado de fosforilação. Atualmente, há muitos esforços para mapear as complexas interações entre as moléculas sinalizadoras envolvidas em efeitos de fármacos e em processos fisiopatológicos como oncogênese, neurodegeneração, inflamação e muitos outros. Podemos aqui apresentar apenas alguns poucos aspectos farmacologicamente relevantes daquilo que se tornou um tema de grandes proporções.

Em muitos casos, a ligação do ligante ao receptor leva à dimerização. A associação dos dois domínios de quinase intracelulares permite que ocorra uma autofosforilação mútua de resíduos de tirosina intracelulares. Os resíduos de tirosina fosforilados atuam, então, como pontos de ancoragem de alta afinidade para outras proteínas intracelulares que constituem o próximo passo na cascata de transdução de sinal. Um importante grupo dessas proteínas é conhecido como *proteínas de domínio SH2* (referindo-se à homologia Src, pois esse domínio foi identificado pela primeira vez no produto do oncogene Src). Essas proteínas possuem uma sequência altamente conservada de cerca de cem aminoácidos, formando um local de reconhecimento para os resíduos de fosfotirosina do receptor. Proteínas de domínio SH2 individuais, muitas das quais já são conhecidas, ligam-se seletivamente a determinados receptores, de modo que o padrão de eventos desencadeados pelos fatores de crescimento particulares é altamente específico. O mecanismo é resumido na [Figura 3.17](#).



Receptores ligados a quinases

- Receptores para diversos fatores de crescimento incorporam a tirosina quinase em seu domínio intracelular.
 - Receptores de citocinas possuem um domínio intracelular que liga e ativa quinases citosólicas quando o receptor é ocupado.
 - Todos os receptores compartilham uma arquitetura comum, que consiste em um grande domínio extracelular de ligação ao ligante, conectado ao domínio intracelular através de uma única hélice transmembrana.
 - A transdução de sinais geralmente envolve a dimerização de receptores, seguida de autofosforilação de resíduos de tirosina. Os resíduos de fosfotirosina atuam como aceptores dos domínios SH2 de várias proteínas intracelulares, permitindo, dessa maneira, o controle de muitas funções celulares.

- Estão envolvidos principalmente em eventos que controlam o crescimento e a diferenciação celulares, e atuam indiretamente por regulação da transcrição gênica.
- Duas vias importantes são:
 - A via Ras/Raf/proteína ativada por mitógenos (MAP) quinase, que é importante na divisão, no crescimento e na diferenciação celulares.
 - A via Jak/Stat, ativada por muitas citocinas, controla a síntese e a liberação de muitos mediadores inflamatórios.
- Alguns poucos receptores de hormônios (p. ex., fator natriurético atrial) possuem uma arquitetura similar e estão ligados à guanilil ciclase.

O que ocorre quando a proteína de domínio SH2 se liga ao receptor fosforilado varia significativamente, de acordo com o receptor envolvido; muitas proteínas de domínio SH2 são enzimas, como proteínas quinases ou fosfolipases. Alguns fatores de crescimento ativam um subgrupo específico de fosfolipase C (PLC γ) e, desse modo, provocam quebra de fosfolipídeos, formação de IP₃ e liberação de Ca²⁺ (pág. 35). Outras proteínas contendo domínio SH2 realizam o acoplamento de proteínas contendo fosfotirosinas com várias outras proteínas funcionais, inclusive muitas que estão envolvidas no controle de divisão e diferenciação celulares. O resultado final é ativar ou inibir, via fosforilação, diversos fatores de transcrição que migram para o núcleo e suprimem ou induzem a expressão de determinados genes. Para mais detalhes, veja [Jin e Pawson \(2012\)](#). O fator nuclear *kappa B* (NF κ B) é um fator de transcrição que desempenha papel-chave em várias complicações, incluindo inflamação e câncer ([Caps. 17 e 56](#); [Karin et al., 2004](#)). Em geral, está presente no citoplasma, complexado com um inibidor (I κ B). A fosforilação do I κ B ocorre quando uma quinase específica (IKK) é ativada em resposta a várias citocinas inflamatórias e agonistas de GPCR. Isso resulta na dissociação do complexo I κ B-NF κ B e na migração deste último para o núcleo, onde, então, ativa vários genes pró-inflamatórios.

▼ Duas vias bem definidas de transdução de sinal estão resumidas na [Figura 3.17](#). A via Ras/Raf medeia o efeito de muitos fatores de crescimento e mitógenos. Ras, que é um produto proto-oncogene, funciona como uma proteína G e transmite o sinal (através da permuta GDP/GTP) a partir da proteína de domínio SH2, Grb. A ativação de Ras, por sua vez, ativa Raf, que é a primeira de uma sequência de três serina/treonina quinases, em que cada uma fosforila e ativa a próxima da sequência. A última delas, a quinase da proteína ativada por mitógeno (MAP, do inglês *mitogen-activated protein*) (que também é ativada pelos GPCRs; anteriormente), fosforila um ou mais fatores de transcrição que iniciam a expressão gênica, resultando em diversos tipos de resposta celular, incluindo a divisão celular. Essa cascata da MAP quinase de três etapas faz parte de muitas vias sinalizadoras intracelulares envolvidas em uma ampla gama de processos mórbidos, incluindo tumores malignos, inflamação, neurodegeneração, aterosclerose e muitos outros. As quinases formam uma grande família, com diferentes subtipos executando funções específicas. Acredita-se que elas representem um alvo importante para futuros agentes terapêuticos. Muitos cânceres estão associados a mutações nos genes que codificam as proteínas envolvidas nessa cascata, levando à sua ativação na ausência do sinal do fator de transcrição ([Caps. 5 e 56](#)). Para

mais detalhes, consulte a revisão de [Avruch \(2007\)](#).

Uma segunda via, a via Jak/Stat ([Fig. 3.17B](#)), está envolvida nas respostas a muitas citocinas. Ocorre dimerização desses receptores quando a citocina se liga, e isso atrai uma unidade tirosina quinase citosólica (Jak) para se associar a e, então, fosforilar o dímero do receptor. As Jaks pertencem a uma família de proteínas, da qual diferentes membros apresentam especificidade para diferentes receptores de citocinas. Entre os alvos para a fosforilação pela Jak, está uma família de fatores de transcrição (Stats). Estes são proteínas de domínio SH2 que se ligam aos grupamentos fosfotirosina no complexo receptor-Jak, sendo elas próprias fosforiladas. A Stat, assim ativada, migra para o núcleo e ativa a expressão gênica.

Outros mecanismos importantes se concentram na *fosfatidilinositol-3-quinase* (PI₃ quinases, [Vanhaesebroeck et al., 1997](#)), uma família de enzimas ubíquas que é ativada tanto por GPCRs quanto por RTKs e se liga ao grupamento fosfato presente na posição 3 da PIP₂ para formar a PIP₃. Outras proteínas quinases, principalmente a proteína quinase B (PKB, também conhecida como Akt), apresentam pontos de reconhecimento para PIP₃ e, então, são ativadas, controlando uma grande variedade de funções celulares, incluindo apoptose, diferenciação, proliferação e tráfego. A PKB também provoca a ativação de óxido nítrico sintase no endotélio vascular ([Cap. 20](#)).

Trabalhos recentes sobre as vias de transdução de sinal produziram uma desnorteante profusão de detalhes moleculares, com frequência expressos em um jargão que tende a desencorajar os mais tímidos. Entretanto, a perseverança será recompensada, pois não restam dúvidas de que novos fármacos importantes surgirão, particularmente nas áreas de inflamação, imunologia e câncer, tendo essas proteínas como alvo. Obteve-se avanço no tratamento da leucemia mieloide crônica com a introdução do primeiro inibidor específico de quinase, o **imatinibe**, um fármaco que inibe uma tirosina quinase específica envolvida na patogênese da doença ([Cap. 56](#)).

A forma ligada à membrana da *guanilil ciclase*, enzima responsável pela formação do segundo mensageiro GMPc em resposta à ligação de peptídeo natriurético ([Caps. 18 e 29](#)), assemelha-se ao grupo dos receptores da tirosina-quinase e é ativada, de forma semelhante, através da dimerização, quando um agonista está ligado.

A [Figura 3.18](#) ilustra, de modo muito simplificado e esquemático, o papel central das proteínas quinases nas vias de transdução de sinal. Muitas das proteínas envolvidas, se não todas, incluindo os receptores e as próprias quinases, são substratos para quinases, de modo que há muitos mecanismos de *feedback* e interações cruzadas entre as várias vias de sinalização. Tendo em vista que existem mais de quinhentas proteínas quinases e um número igualmente elevado de receptores e outras moléculas sinalizadoras, a rede de interações pode parecer espantosamente complexa. Dissecar seus detalhes tornou-se o tema principal da biologia celular. Para os farmacologistas, a ideia de uma conexão simples entre receptor e resposta, que norteou o pensamento através do século XX, está, sem dúvida, desmoronando, embora ainda falte algum tempo para que as complexidades das vias sinalizadoras sejam incorporadas, formando um novo modo de pensar sobre a



Fosforilação de proteínas na transdução de sinais

- Muitos eventos mediados por receptores envolvem a fosforilação de proteínas, que controlam as propriedades funcionais e de ligação das proteínas intracelulares.
- As tirosinas quinases ligadas a receptores, as tirosinas quinases ativadas por nucleotídeos cíclicos e as serinas/treoninas quinases intracelulares constituem um mecanismo de “cascata de quinases” que leva à amplificação dos eventos mediados por receptores.
- Existem muitas quinases com diferentes especificidades de substrato, proporcionando a especificidade observada nas vias ativadas por diferentes hormônios.
- A dessensibilização de receptores ligados à proteína G decorre da fosforilação por quinases específicas de receptores, o que torna o receptor não funcional e leva à sua internalização.
- Existe uma grande família de fosfatases que atuam desfosforilando proteínas e, assim, revertendo os efeitos das quinases.

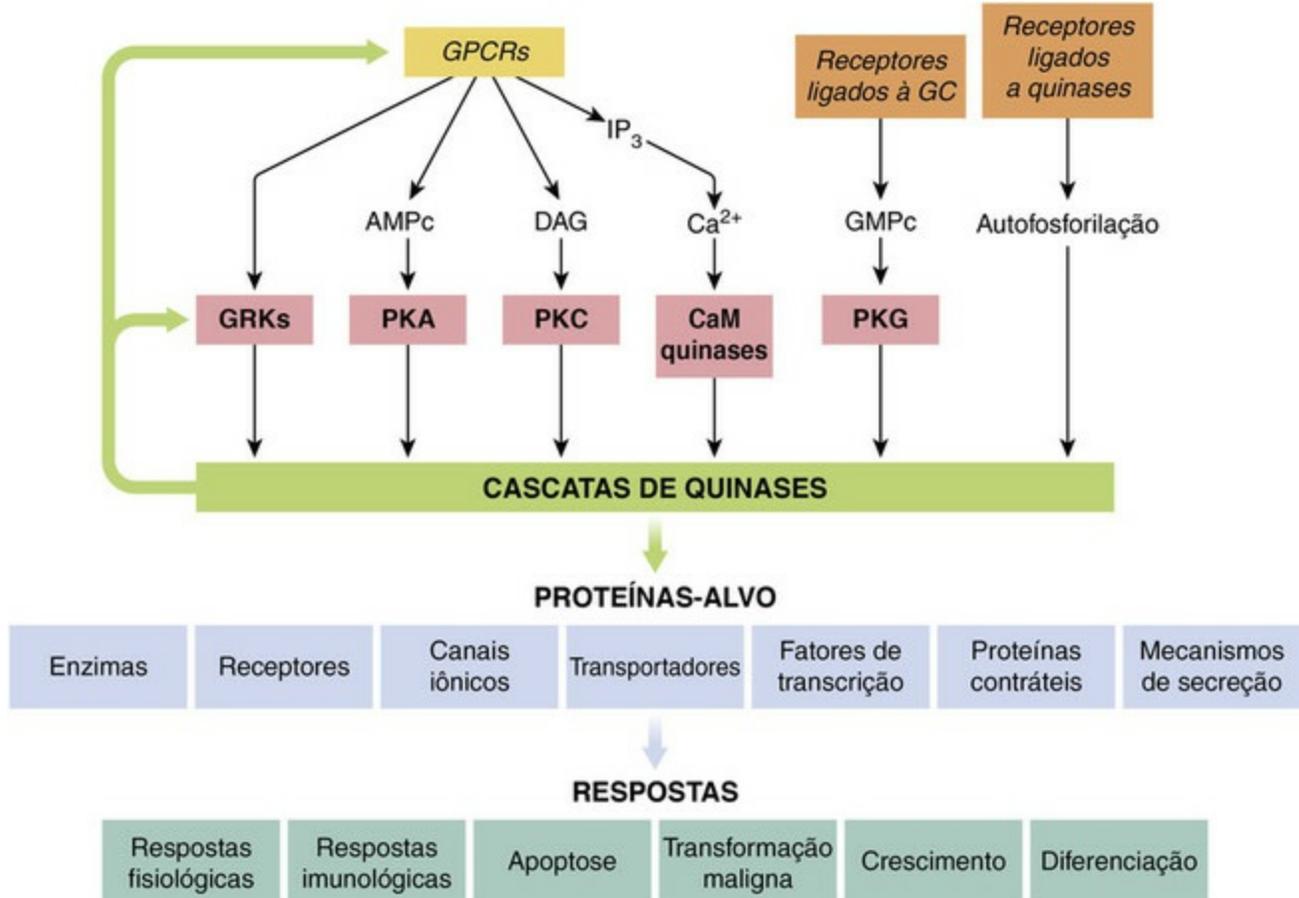


FIG. 3.18 Papel central das cascatas de quinases na transdução de sinais.

As cascatas de quinases (p. ex., aquelas mostradas na Fig. 3.15) são ativadas por GPCRs, diretamente ou por meio de diferentes segundos mensageiros, por receptores que geram GMPc, ou ainda por receptores acoplados a quinases. As cascatas das quinases regulam diversas proteínas-alvo, que, por sua vez, produzem uma grande variedade de efeitos de curto e longo prazos. CaM-quinase, quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina; DAG, diacilglicerol; GC, guanilil ciclase; GRK, GPCR quinase; IP_3 , inositol trifosfato; PKA, proteína quinase dependente de AMPc; PKC, proteína quinase C; PKG, proteína quinase dependente de GMPc.

Tipo 4: Receptores nucleares

Na década de 1970, estava claro que os receptores para hormônios esteroides, tais como estrógenos e glicocorticoides (Cap. 33), estavam presentes no citoplasma das células e eram translocados para o núcleo após a ligação com seu ligante esteroide. Descobriu-se também que outros hormônios, como o hormônio tireoidiano T_3 (Cap. 34) e as vitaminas lipossolúveis D e A (ácido retinoico), atuam de maneira similar. A comparação entre os dados do sequenciamento genômico e proteico levou ao reconhecimento de que eram membros de uma família muito maior de proteínas correlatas. Estes são agora conhecidos como *família dos receptores nucleares (NR)*.

O NR, assim como os receptores para glicocorticoides e para o ácido retinoico, cujos ligantes são bem caracterizados, inclui uma família de grande número (~40%) de *receptores órfãos* – receptores que não possuem nenhum ligante bem definido conhecido. Destes, o primeiro a ser descrito, nos anos 1990, foi o *receptor de retinoide X (RXR)*, um receptor clonado com base em sua semelhança com o receptor de vitamina A e que veio a se descobrir ser o responsável pela ligação do ácido 9 *cis* retinoico derivado da vitamina

A. Ao longo dos anos, foram caracterizados parceiros de ligação específicos para muitos NRs (“órfãos adotados”; p. ex., RXR), mas muitos outros ainda têm de ser identificados (“órfãos verdadeiros”) – ou talvez isso não seja possível, uma vez que uma possível função desses receptores é sua capacidade “promíscua” de se ligarem a muitos compostos relacionados (como, por exemplo, os fatores dietéticos) com baixa afinidade.

Ao contrário de outros receptores descritos neste capítulo, os NRs podem interagir diretamente com o DNA. Por esse motivo, devemos tê-los em conta como *fatores de transcrição ativados por ligantes* que transformam os sinais ao modificar a transcrição genética. Outra característica única é o fato de os NRs não estarem incorporados nas membranas como os GPCRs ou os canais iônicos (Cap. 33), mas se encontrarem na fase solúvel da célula. Alguns, como os receptores esteroides, tornam-se móveis na presença de seu ligante e podem deslocar-se do citoplasma para o núcleo, enquanto outros, como os RXR, provavelmente permanecem no interior do compartimento nuclear.

A superfamília dos NR desenvolveu-se, supostamente, a partir de um gene evolucionário ancestral distante, através de duplicação e outras técnicas. No ser humano, existem pelo menos 48 membros, mas podem surgir mais proteínas através de técnicas de divisão alternativas. Enquanto isso representa apenas uma pequena porção de todos os receptores (menos de 10% do número total de GPCRs), os NRs são alvos muito importantes de fármacos (Burris *et al.*, 2013), sendo responsáveis pelos efeitos biológicos de aproximadamente 10-15% de todos os fármacos de prescrição. Eles podem reconhecer um grupo extraordinariamente diversificado de substâncias (a maioria composta por moléculas hidrofóbicas), que podem exibir atividade total ou parcial como agonistas, antagonistas ou agonistas inversos. Alguns NRs estão envolvidos predominantemente na sinalização endócrina, porém muitos atuam como sensores de lipídeos e são vínculos cruciais entre nossos *status* dietético e metabólico e a expressão de genes que regulam o metabolismo e a disposição de lipídeos. NRs também regulam a expressão de muitas enzimas do metabolismo de fármacos e transportadores. Muitas doenças estão associadas ao mau funcionamento do sistema NR, entre elas inflamação, câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e distúrbios na reprodução (Kersten *et al.*, 2000; Murphy e Holder, 2000).

Estrutura dos receptores nucleares

▼ Todos os NRs são proteínas monoméricas que compartilham características estruturais similares, compreendendo quatro módulos (Fig. 3.19; Bourguet *et al.*, 2000, para mais detalhes). O *domínio N-terminal* é o que apresenta maior heterogeneidade, abrigando o ponto *AF1* (função de ativação 1), que se liga, de maneira ligante-independente, a outros fatores de transcrição específicos da célula e modifica a ligação ou a capacidade regulatória do próprio receptor. O *splicing* alternativo dos genes pode dar origem a diversas isoformas do receptor, cada qual com regiões N-terminais ligeiramente distintas. O *domínio central* do receptor é altamente conservado e consiste na estrutura responsável pelo reconhecimento do DNA e de sua respectiva ligação. No âmbito molecular, contém duas alças ricas em *dedos de zinco*, que são alças ricas em

cisteína (ou cistina/histidina) em sua cadeia de aminoácidos e que são mantidas em uma conformação específica por íons zinco. A função principal dessa porção da molécula é reconhecer e se ligar aos *elementos responsivos a hormônios* (ERHs) localizados nos genes, que são regulados por essa família de receptores, mas ela também desempenha papel relevante na regulação da dimerização do receptor.

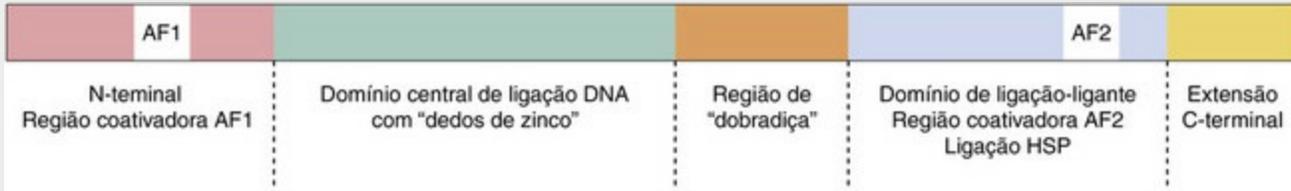


FIG. 3.19 Diagrama esquemático de um receptor nuclear.

O domínio heterogêneo N-terminal engloba o local AF1 (função de ativação 1). Isso liga fatores de transcrição específicos das células que modificam as propriedades do receptor. O domínio central altamente conservado engloba dois “dedos de zinco”; alças ricas em cistina (ou cisteína/histidina) na cadeia de aminoácidos que são mantidas em determinada conformação pelos íons de zinco e que são responsáveis pelo reconhecimento e a ligação do DNA. A região de “dobração” flexível na molécula permite que o receptor dimerize com outros NRs, e o domínio C-terminal, que contém o módulo de ligação-ligante, é específico de cada classe de receptor (ver texto para mais detalhes).

A *região de dobração* altamente flexível da molécula é que lhe permite a dimerização com outros NRs. Dessa forma, é possível produzir complexos moleculares com diversas configurações, capazes de interagir com o DNA de forma diferente. Finalmente, o *domínio C-terminal* contém a ligação ao ligante e é específico a cada classe de receptor. A região AF2 é importante para a ativação dependente do ligante e, de forma geral, altamente conservada, embora ausente de *Rev-erbA α* e *Rev-erbAβ*, NRs que regulam o metabolismo como parte de um mecanismo molecular do ritmo circadiano. Perto do C-terminal, também estão elementos que contêm sinais de localização nucleares e outros que podem, no caso de alguns receptores, ligar as proteínas de *choque térmico* e outras proteínas.

Controle da transcrição genética

▼ Os HRE são pequenas sequências de DNA (quatro ou cinco pares de base) a que os NRs se ligam e modificam a transcrição genética. Em geral, estão presentes simetricamente aos pares, embora essa estrutura possa variar (p. ex., sequências simples ou sequências invertidas). Cada NR exibe uma preferência por determinada *sequência consensual*, mas, devido à homologia familiar, há uma grande semelhança entre essas sequências. Uma vez no núcleo, o receptor acoplado ao ligante recruta grandes complexos de outras proteínas, incluindo *coativadores* ou *correpressores*, de maneira a modificar a expressão genética através de seus domínios AF1 e AF2. Alguns desses coativadores são enzimas envolvidas na disrupção de cromatina, tal como a histona acetilase/deacetilase, que, juntamente com outras enzimas, regulam o desenrolamento do DNA para facilitar o acesso das enzimas polimerase e,

consequentemente, a transcrição dos genes. Os complexos de correpressores são recrutados por alguns receptores e englobam a histona deacetilase e outros fatores que provocam a condensação da cromatina, evitando a ativação adicional da transcrição. O caso do CAR é particularmente interessante; tal como ocorre com alguns tipos de proteína G descritos anteriormente neste capítulo, o CAR pode formar um complexo ativo que termina quando seu ligante estabelece a ligação. Os mecanismos de regulação negativa dos genes pelos NRs são particularmente complexos ([Santos et al., 2011](#), para uma boa perspectiva sobre esse fenômeno).

Classificação dos receptores nucleares

Os NRs são normalmente classificados em subfamílias de acordo com seu desenvolvimento filogenético. No entanto, e para nossos objetivos, é mais útil a distinção tomando por base sua ação molecular. A superfamília dos NRs consiste em duas grandes classes (I e II) e dois outros grupos menores de receptores (III, IV).

A Classe I consiste principalmente em receptores esteroides endócrinos, incluindo os receptores glicocorticoides e mineralocorticoides (GR e MR), bem como os receptores de estrogênio, de progesterona e de androgênio (ER, PR e AR, respectivamente). Em geral, os hormônios (p. ex., glucocorticoides) reconhecidos por esses receptores exercem um mecanismo de *feedback* negativo para controlar os eventos biológicos (consulte o [Capítulo 33](#) para mais informações). Na ausência de seu ligante, esses NRs estão principalmente localizados no citoplasma, complexados com proteínas de choque térmico ou outras, e provavelmente ligados de forma inversa ao citoesqueleto ou a outras estruturas. Após a difusão (ou possivelmente transporte) na célula a partir do sangue, os ligantes ligam-se a seu NR parceiro com grande afinidade. Esses receptores ativados por ligantes formam, em geral, homodímeros e deslocam-se para o núcleo, onde *ativam* ou *reprimem* genes ao se ligarem a HREs “positivos” ou “negativos”. Depois de ligados, o NR recruta outras proteínas e forma complexos que promovem a transcrição de múltiplos genes. Estima-se, por exemplo, que o GR ativado possa, por si, regular a transcrição de ~1% do genoma, direta ou indiretamente.

Os NRs da Classe II atuam de forma um pouco diferente. Seus ligantes são normalmente lipídeos já presentes, de alguma forma, no interior da célula. Esse grupo inclui o *receptor ativado pelo proliferador do peroxissoma* (PPAR), que reconhece os ácidos graxos; o *receptor de oxisterol* (LXR), que reconhece e atua como sensor do colesterol; o *receptor de farnesoide (ácido biliar)* (FXR), um *receptor xenobiótico* (SXR; nos roedores o PXR) que reconhece um grande número de substâncias estranhas, incluindo fármacos terapêuticos; e o *receptor constitutivo de androstano* (CAR), que, não só reconhece o androstano esteroide, como também alguns fármacos como o **fenobarbital** ([Cap. 45](#)). De fato, o PXR e o CAR são como os guardas de segurança do aeroporto que alertam a brigada antibombas quando encontram bagagem suspeita. Quando detectam moléculas estranhas (xenobióticos), ativam enzimas que metabolizam os fármacos, tal como o CYP3A (que é responsável pela metabolização de cerca de 60% dos fármacos prescritos; [Cap. 9](#) e [di Masi et al., 2009](#)). Também fazem a ligação de algumas prostaglandinas e

fármacos não esteroides, bem como os antidiabéticos **tiazolidinedionas** (Cap. 31) e **fibratos** (Cap. 23). Ao contrário dos receptores da classe I, esses NRs operam, quase sempre, como heterodímeros em conjunto com o receptor de retinoide X (RXR). Podem, então, ser formados dois tipos de heterodímeros: um *heterodímero não permissivo*, que pode ser ativado somente pelo próprio ligante RXR, e o *heterodímero permissivo*, que pode ser ativado tanto pelo ácido retinoico quanto pelo ligante de seu parceiro. Em geral, os NRs da Classe II estão ligados a proteínas corressoras. Estas se separam quando o ligante se liga e permite o recrutamento de proteínas coativadoras, modificando, desse modo, a transcrição dos genes. Esses receptores tendem a mediar os efeitos de *feedback* positivo (p. ex., a ocupação do receptor amplifica, em vez de inibir, determinado evento biológico).

Os NRs da Classe III são muito semelhantes aos da classe I, na medida em que formam homodímeros, mas podem ligar-se a HREs, que não apresentam uma sequência repetida invertida. Os NRs da Classe IV podem agir como monômeros ou dímeros, mas apenas se ligam a um semiponto do HRE. Muitos dos receptores órfãos remanescentes pertencem a essas últimas classes.

Essa apresentação apenas deve ser tida em conta como um guia geral da ação dos NRs, dado que foram descobertos muitos outros tipos de ação. Por exemplo, alguns receptores podem provocar ações não genômicas ao interagirem diretamente com fatores no citosol, ou podem ser modificados de forma covalente por fosforilação ou por proteínas – a proteína interage com outros fatores de transcrição de tal forma que sua função é alterada (Falkenstein *et al.*, 2000). Além disso, existem provas da existência de receptores de membrana e de outro tipo de receptores que conseguem ligar alguns hormônios esteroides, como é o caso do estrogênio (Walters e Nemere, 2004).

A Tabela 3.4 resume as propriedades de alguns NRs comuns e com importância para os farmacologistas.



Receptores nucleares

- Uma família de 48 receptores solúveis que podem detectar lipídeos e sinais hormonais, além de modular a transcrição gênica.
 - Seus ligantes são muitos e variados, incluindo fármacos esteroides e hormonais, hormônios tireoides, vitaminas A e D, vários lipídeos e xenobióticos.
 - Duas categorias principais:
 - Os RN de classe I estão presentes no citoplasma e formam homodímeros na presença de seu ligante, migrando até o núcleo. Seus ligantes são principalmente de natureza endócrina (p. ex., hormônios esteroides).
 - Os RN de classe II estão, em geral, constitutivamente presentes no núcleo e formam heterodímeros com o receptor retinoide X. Seus ligantes são, via de regra, lipídeos (p. ex., os ácidos graxos).
- Os complexos receptores-ligantes iniciam mudanças na transcrição gênica ao se ligarem a elementos da resposta hormonal em promotores de genes e recrutarem fatores de coativação ou corressão.
- A família dos receptores é o alvo de cerca de 10% dos fármacos prescritos, e as enzimas que regulam afetam a farmacocinética de cerca de 60% de todos os fármacos

Tabela 3.4**Alguns receptores nucleares farmacologicamente significativos**

Nome do receptor	Abreviatura	Ligante	Fármacos	Localização	Ligação- ligante	Mecanismo de ação
Tipo I						
Androgênio	AR	Testosterona	Todos os glicocorticoides naturais e sintéticos (Cap. 33), mineralocorticoides (Cap. 29) e esteroides sexuais (Cap. 35) juntamente com os seus antagonistas (p. ex., raloxifina, 4-hidroxi-tamoxifen e mifepristona)	Citosólico	Homodímeros	Translocação para o núcleo. Ligação aos HREs com dois semipontos em sequência invertida
Estrogênio	ER α , β	17 β -oestradiol				
Glicocorticoide	GR α	Cortisol, corticosterona				
Progesterona	PR	Progesterona				
Mineralocorticoide	MR	Aldosterona				
Tipo II						
Retinoide X	RXR α , β , γ	Ácido 9- <i>cis</i> -retinoico	Fármacos retinoides (Cap. 27)	Nuclear	Heterodímeros frequentemente com RXR	Complexados com correpressores que são deslocados após ligação ao ligante e permitindo a ligação de transativadores
Ácido retinoico	RAR α , β , γ	Vitamina A				
Hormônio tireoide	TR α , β	T3, T4	Fármacos hormônio tireoide			
Proliferador erossoma	PPAR α , β , γ , δ	Ácidos graxos, prostaglandinas	Rosiglitazona, pioglitazona			
Androstano constitutivo	CAR	Androstano	Estimulação da síntese de CYP e alteração metabolismo do fármaco			
Pregnano X	PXR	Xenobióticos				

Apenas estão apresentados exemplos das Classes I e II.

Canais iônicos como alvos de fármacos

Já discutimos os canais iônicos regulados por ligantes como um dos quatro principais tipos de receptores de fármacos. Existem muitos outros tipos de canais iônicos que representam importantes alvos de fármacos, embora nem sempre sejam classificados como “receptores”, por não serem alvos imediatos de neurotransmissores rápidos, mas os fármacos podem alterar sua capacidade de abrir e fechar.¹²

A seguir, analisaremos a estrutura e a função dos canais iônicos em nível molecular; seu papel como reguladores da função celular é descrito no [Capítulo 4](#).

Os íons são incapazes de penetrar na bicamada lipídica da membrana celular, e só

podem atravessá-la com a ajuda de proteínas transmembrana na forma de canais ou transportadores. O conceito de canais iônicos foi desenvolvido na década de 1950, com base em estudos eletrofisiológicos sobre o mecanismo de excitação da membrana ([Cap. 4](#)). A eletrofisiologia, em especial a *técnica de clampeamento de voltagem (voltage clamp)*, ainda é uma ferramenta essencial para o estudo das propriedades fisiológicas e farmacológicas dos canais iônicos. Desde meados de 1980, quando os primeiros canais iônicos foram clonados por Numa, no Japão, uma colaboração altamente produtiva entre eletrofisiologistas e biólogos moleculares revelou muitos detalhes sobre a estrutura e o funcionamento dessas complexas moléculas. A utilização de registro *patch clamp*, que permite o estudo do comportamento de canais individuais em tempo real, vem sendo particularmente valiosa na distinção de canais com base em sua condutância e características de controle. Relatos de [Hille \(2001\)](#), [Ashcroft \(2000\)](#) e [Catterall \(2000\)](#) dão mais informações.

Canais iônicos consistem em moléculas proteicas organizadas para formar poros contendo água que atravessam a membrana e podem alterar seu estado entre aberto e fechado. A taxa de transferência e a direção do movimento de íons através do poro são determinadas pelo gradiente eletroquímico para o íon em questão, o que é função de sua concentração em ambos os lados da membrana, e também do potencial da membrana. Canais iônicos são caracterizados por:

- sua seletividade por espécies particulares de íons, determinada pelo tamanho do poro e a natureza de seu revestimento;
- suas propriedades de controle (*i. e.*, a natureza do estímulo que controla a transição entre os estados aberto e fechado do canal);
- sua arquitetura molecular.

Seletividade iônica

Em geral, os canais são seletivos para cátions ou ânions. Canais cátions-seletivos podem ser seletivos para Na^+ , Ca^{2+} ou K^+ , ou não seletivos e permeáveis a todos os três. Os canais de ânions são principalmente permeáveis a Cl^- , embora também existam outros tipos. O efeito da modulação dos canais iônicos sobre a função celular é discutido no [Capítulo 4](#).

Mecanismo de comporta

Canais controlados por voltagem

Esses canais se abrem quando a membrana celular é despolarizada.¹³ Eles formam um grupo muito importante, visto que constituem a base do mecanismo de excitabilidade da membrana ([Cap. 4](#)). Os canais mais importantes nesse grupo são os canais seletivos para sódio, potássio ou cálcio.

Via de regra, a abertura (ativação) do canal induzida pela despolarização da membrana é de curta duração, mesmo quando a despolarização é mantida. Isso se deve ao fato de que, em alguns canais, a ativação inicial é seguida de um processo mais lento de inativação.

O papel dos canais controlados por voltagem na geração de potenciais de ação e no controle de outras funções celulares é descrito no [Capítulo 4](#).

Canais controlados por ligantes

Estes canais ([Fig. 3.5](#)) são ativados pela ligação de um ligante químico a um ponto na molécula do canal. Os neurotransmissores rápidos, como glutamato, acetilcolina, GABA, 5-hidroxitriptamina e ATP ([Caps. 13, 16 e 38](#)), atuam dessa forma, ligando-se a pontos no exterior da membrana. Além disso, também existem canais iônicos ativados por ligantes que não respondem a neurotransmissores, mas a mudanças em seu ambiente local. Por exemplo, o canal TRPV1 nos nervos sensoriais, que medeia a geração de dor pela capsaicina, um componente ativo das pimentas, responde a prótons extracelulares quando há queda do pH dos tecidos, como ocorre com os tecidos inflamados e com o estímulo físico do calor ([Cap. 42](#)).

Alguns canais ativados por ligantes na membrana plasmática respondem mais a sinais intracelulares do que extracelulares. Entre eles, os mais importantes são:

- Canais de potássio ativados por cálcio, que ocorrem na maior parte das células e se abrem, provocando a hiperpolarização da célula quando o $[Ca^{2+}]_i$ aumenta.
- Canais de cloreto ativados por cálcio, largamente presentes nas células excitáveis e não excitáveis, onde estão envolvidos em várias funções, como secreção epitelial de eletrólitos e de água, transdução sensorial, regulação da excitabilidade cardíaca e neuronal e regulação do tônus vascular.
- Canais de potássio sensíveis a ATP, que se abrem quando a concentração intracelular de ATP cai por falta de nutrientes na célula. Esses canais, que são bastante distintos daqueles que medeiam os efeitos excitatórios do ATP extracelular, ocorrem em muitas células musculares e nervosas, e também nas células secretoras de insulina ([Cap. 31](#)), onde integram o mecanismo que vincula a secreção de insulina à concentração sanguínea de glicose.

Outros exemplos de canais de membrana celular que respondem a ligantes intracelulares incluem os canais de potássio sensíveis ao ácido araquidônico e os canais de cálcio sensíveis ao DAG, cujas funções ainda não estão bem esclarecidas.

Canais de liberação de cálcio

Os receptores IP_3 e os receptores de rianodina ([Cap. 4](#)) são os principais receptores de uma classe de canais de cálcio ativados por ligantes que estão presentes no retículo endoplasmático ou sarcoplasmático, e não na membrana plasmática, e que controlam a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares. O Ca^{2+} também pode ser liberado das reservas dos lisossomos pela nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato ao ativar dois domínios de poros dos canais de cálcio.

Canais de cálcio operados pelas reservas de cálcio

Quando as reservas intracelulares de Ca^{2+} estão esgotadas, os “canais operados pela reserva de cálcio” (SOCs) da membrana plasmática abrem-se para permitir sua entrada.

O mecanismo através do qual essa operação ocorre envolve a interação de uma proteína sensora de Ca^{2+} na membrana do retículo endoplasmático com um canal de Ca^{2+} na membrana plasmática (Poitier e Trebak, 2008). Em resposta aos GPCRs que provocam a liberação de Ca^{2+} , a abertura desses canais faz com que a concentração do Ca^{2+} livre citosólico $[\text{Ca}^{2+}]_i$ permaneça elevada mesmo quando as reservas intracelulares estão em baixa e também providencia uma forma de reabastecimento dessas reservas (Cap. 4).

Arquitetura molecular dos canais iônicos

▼ Os canais iônicos são moléculas grandes e elaboradas. Seus padrões estruturais característicos foram revelados à medida que se foi acumulando conhecimento a respeito de suas sequência e estrutura, desde meados da década de 1980, quando o primeiro canal de sódio dependente de voltagem foi clonado. Os principais subtipos de estrutura são apresentados na Figura 3.20. Todos consistem em vários domínios (quatro, frequentemente) que são semelhantes ou idênticos entre si, organizados quer sob a forma de um conjunto oligomérico de subunidades separadas, quer sob a forma de uma grande proteína. Cada subunidade ou domínio contém um conjunto de duas a seis hélices transmembranares.

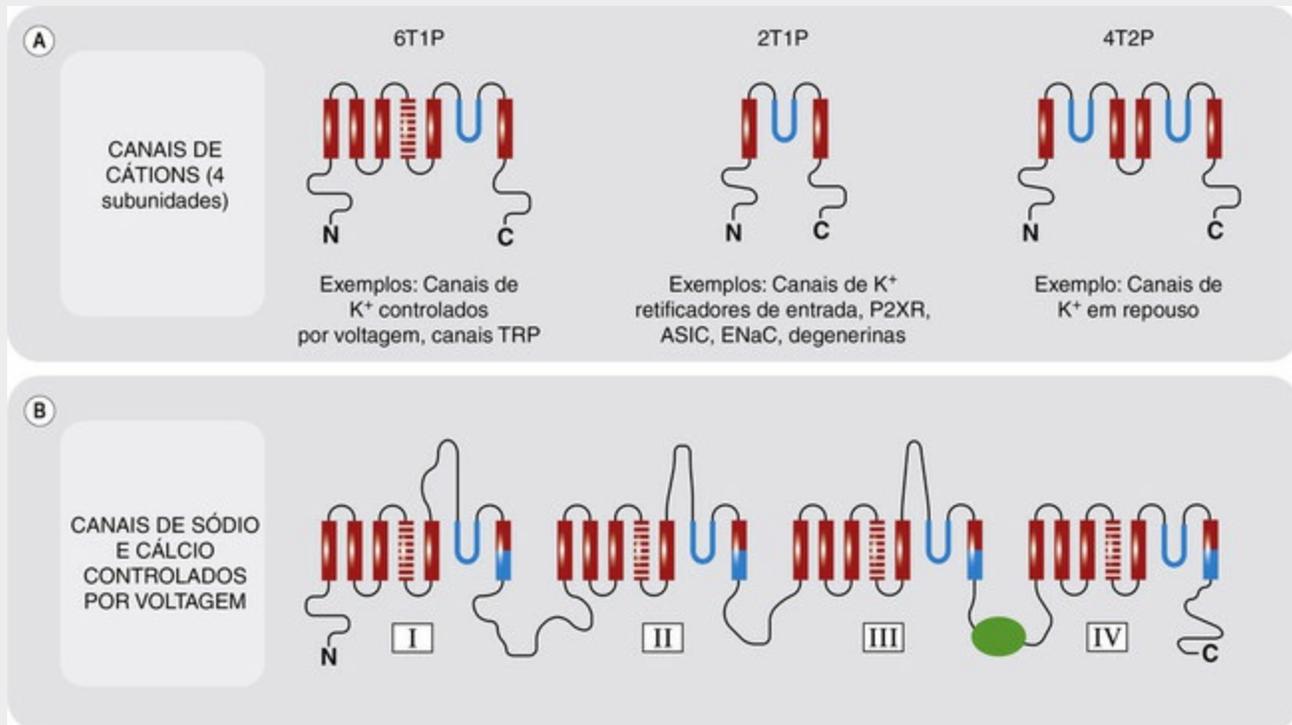


FIG. 3.20 Arquitetura molecular dos canais iônicos.

Os retângulos vermelhos e azuis representam as α hélices que atravessam a membrana. Os grampos azuis são domínios em alça do poro (P), presentes em muitos canais, sendo os retângulos azuis as regiões formadoras dos poros das α hélices que atravessam a membrana. Os retângulos listrados representam as regiões sensoras de voltagem dos canais controlados por voltagem. O símbolo verde representa a partícula inativadora dos canais de sódio controlados por voltagem. A nomenclatura do canal de potássio se baseia no número de hélices transmembrana (T) e das alças formadoras de poro (P) em cada subunidade. Mais informações sobre canais iônicos são dadas no [Capítulo 4](#). ASIC, canal iônico sensível a ácido; ENaC, canal epitelial de sódio; TRP, canal de receptor de potencial transitório.

Em geral, os canais controlados por voltagem incluem uma hélice transmembrana que contém aminoácidos básicos (*i. e.*, positivamente carregados) em abundância. Quando a membrana é despolarizada, de forma que o interior da célula se torna menos negativo, essa região – o sensor de voltagem – move-se levemente em direção à superfície externa da membrana, o que tem o efeito de abrir o canal ([Bezanilla, 2008](#)). Muitos canais controlados por voltagem também mostram *inativação*, o que acontece quando um apêndice intracelular da proteína de canal se move para obliterar o canal pelo lado de dentro. Os canais de sódio e cálcio controlados por voltagem são notáveis, na medida em que toda sua estrutura com quatro domínios de seis hélices consiste em uma única e enorme proteína, estando os domínios unidos por alças intracelulares de tamanhos variáveis. Os canais de potássio compreendem a classe mais numerosa e heterogênea.¹⁴ Os canais de potássio controlados por voltagem lembram os canais de sódio, exceto por serem constituídos de quatro subunidades em vez de uma única cadeia longa. A classe dos canais de potássio conhecidos como “canais retificadores de entrada”, graças às suas propriedades biofísicas, possui a estrutura de duas hélices mostrada na [Figura 3.20A](#), enquanto outros são classificados como canais com “domínio de dois poros”, pois cada subunidade contém duas alças P.

Os vários padrões arquitetônicos mostrados na [Figura 3.20](#) são apenas alguns da grande diversidade molecular dos canais iônicos. Em todos os casos, as subunidades

individuais se apresentam em diversas variedades moleculares, e estas podem unir-se em diferentes combinações para formar canais funcionais na forma de *hétero-oligômeros* (distintos dos *homo-oligômeros*, constituídos de subunidades idênticas). Além disso, as estruturas descritas que formam o canal estão habitualmente associadas a outras proteínas de membrana, o que afeta, de modo significativo, suas propriedades funcionais. Por exemplo, o canal de potássio controlado por ATP associa-se ao *receptor de sulfonilureias* (SUR), e é através dessa ligação que vários fármacos (incluindo agentes antidiabéticos da classe das sulfonilureias; [Cap. 31](#)) regulam o canal. Um bom progresso tem sido alcançado na compreensão da relação entre a estrutura molecular e o funcionamento do canal iônico, porém ainda temos apenas uma compreensão fragmentada do papel fisiológico de muitos desses canais. Muitos fármacos importantes exercem seus efeitos, direta ou indiretamente, influenciando o funcionamento do canal.

¹⁴O genoma humano codifica mais de setenta subtipos diferentes de canais de potássio – o que significa ou um pesadelo ou uma oportunidade de ouro para o farmacologista, dependendo da perspectiva de cada um.

Farmacologia dos canais iônicos

▼ Muitos fármacos e mediadores fisiológicos descritos neste livro exercem seus efeitos através da alteração do comportamento dos canais iônicos. Delineamos aqui os mecanismos gerais, como foi exemplificado pela farmacologia dos canais controlados por voltagem ([Fig. 3.21](#)). É provável que a farmacologia dos canais iônicos seja uma fonte fértil de futuros novos fármacos.

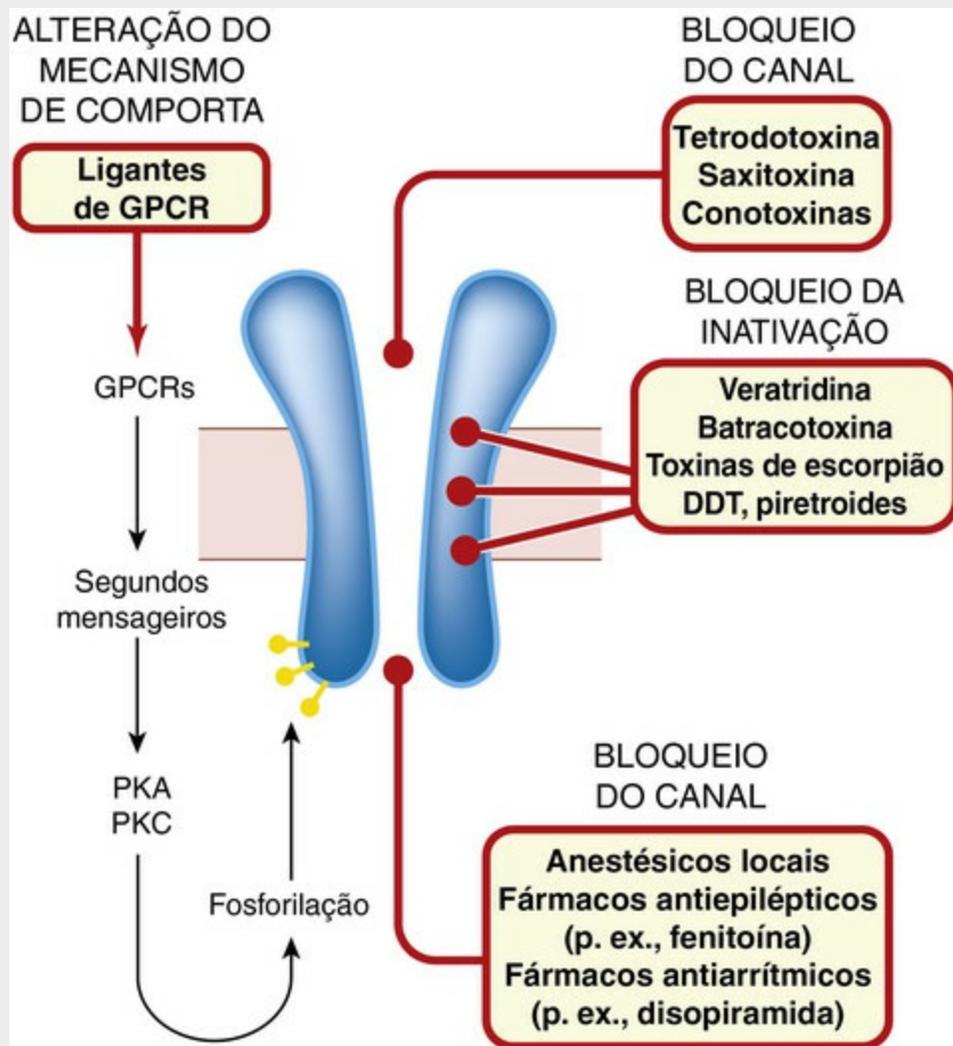


FIG. 3.21 Domínios de ligação de fármacos dos canais de sódio controlados por voltagem (Cap. 43).

A multiplicidade, os diferentes pontos de ligação e os efeitos parecem ser típicos para muitos canais iônicos. DDT, diclorodifeniltricloroetano (dicofano, um inseticida bem conhecido); GPCR, receptor acoplado à proteína G; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C.

A regulação e a permeação dos canais iônicos controlados por voltagem e controlados por ligantes são moduladas por muitos fatores, incluindo os seguintes:

- *Ligantes que se ligam diretamente a vários pontos na proteína do canal.* Estes incluem vários fármacos e toxinas que agem de diferentes maneiras, como, por exemplo, através de bloqueio do canal ou afetando o mecanismo de comporta, facilitando ou inibindo a abertura do canal.
- *Mediadores e fármacos que agem de modo indireto, principalmente por ativação de GPCRs.* Estes últimos produzem seus efeitos principalmente afetando o estado de fosforilação de aminoácidos individuais localizados na região intracelular da proteína do canal. Como já descrito, essa modulação envolve a produção de segundos mensageiros que ativam as proteína quinases. A abertura do canal pode ser facilitada ou inibida, dependendo de quais resíduos são fosforilados. É dessa maneira que fármacos como agonistas do β -adrenoceptor (Cap. 14) afetam o funcionamento dos canais de cálcio e potássio, produzindo uma ampla gama de efeitos celulares.
- *Sinais intracelulares, particularmente Ca^{2+} e nucleotídeos como ATP e GTP (Cap. 4).* Muitos canais iônicos possuem pontos de ligação para esses mediadores

intracelulares. A $[Ca^{2+}]_i$ aumentada abre certos tipos de canais de potássio e de cloro, e inativa os canais de cálcio controlados por voltagem. Como descrito no [Capítulo 4](#), a própria $[Ca^{2+}]_i$ é afetada pela função dos canais iônicos e dos GPCRs. Fármacos da classe da sulfonilureia ([Cap. 31](#)) agem seletivamente nos canais de potássio controlados por ATP.

A [Figura 3.21](#) resume os principais locais e mecanismos através dos quais os fármacos afetam os canais de sódio controlados por voltagem, um exemplo típico desse tipo de alvo de fármacos.

Controle da expressão de receptores

As proteínas receptoras são sintetizadas pelas células que as expressam, e o nível de expressão em si é controlado pelas vias anteriormente descritas, por eventos mediados por receptores. Não podemos mais pensar em receptores como os elementos fixos dos sistemas de controle celular, respondendo a mudanças na concentração de ligantes e iniciando o efeito através da via de transdução do sinal – eles próprios estão sujeitos à regulação. Em geral, a regulação no curto prazo da função do receptor ocorre através de *dessensibilização*, como discutido anteriormente. A regulação em longo prazo ocorre através de *aumento ou diminuição da expressão do receptor*. Exemplos desse tipo de controle incluem a proliferação de vários receptores pós- -sinápticos após desnervação ([Cap. 12](#)), a regulação positiva (*up-regulation*) de vários receptores acoplados à proteína G e receptores de citocinas em resposta à inflamação ([Cap. 17](#)), e a indução de receptores de fatores de crescimento por certos vírus tumorais ([Cap. 5](#)). O tratamento com fármacos em longo prazo invariavelmente induz respostas adaptativas que, em especial com fármacos que agem no sistema nervoso central, podem limitar sua eficácia, como na tolerância ao ópio ([Cap. 42](#)), ou podem tornar-se a base para a eficácia terapêutica. Neste último caso, pode desencadear, de forma muito lenta, o efeito terapêutico (p. ex., com fármacos antidepressivos; [Cap. 47](#)). É provável que mudanças na expressão do receptor, secundariamente à ação imediata do fármaco, estejam envolvidas em efeitos lentos desse tipo – um tipo de “farmacologia secundária” cuja importância só recentemente está se tornando mais clara. Os mesmos princípios se aplicam a outros alvos de fármacos além dos receptores (canais iônicos, enzimas, transportadores etc.), em que mudanças adaptativas na expressão e no funcionamento seguem a administração em longo prazo de um fármaco, resultando, por exemplo, na resistência a certos medicamentos antineoplásicos ([Cap. 56](#)).

Receptores e doenças

A crescente compreensão da função dos receptores em termos moleculares revelou várias doenças diretamente ligadas ao mau funcionamento do receptor. Os principais mecanismos envolvidos são:

- autoanticorpos direcionados contra proteínas receptoras;

- mutações nos genes que codificam receptores, canais iônicos e proteínas envolvidos na transdução do sinal.

Um exemplo do primeiro mecanismo é a *miastenia gravis* (Cap. 13), uma doença da junção neuromuscular que se deve a autoanticorpos que inativam os receptores nicotínicos da acetilcolina. Autoanticorpos também podem mimetizar o efeito de agonistas, como ocorre em muitos casos de hipersecreção da tireoide, causada pela ativação de receptores de **tirotropina**. Anticorpos ativadores também foram descobertos em pacientes com hipertensão grave (α -adrenoceptores), cardiomiopatia (β -adrenoceptores) e certas formas de epilepsia e distúrbio neurodegenerativo (receptores de glutamato).

Mutações herdadas de genes que codificam GPCRs respondem por vários estados patológicos (Spiegel e Weinstein, 2004; Thompson *et al.*, 2005). Receptores mutados dos hormônios **vasopressina** e **adrenocorticotrófico** (Caps. 29 e 33) podem resultar em resistência a esses hormônios. Mutações em receptores podem acarretar a ativação dos mecanismos efetores na ausência do agonista. Um deles envolve o receptor para tirotropina, produzindo secreção contínua de hormônio da tireoide; outro envolve o receptor para o hormônio luteinizante, provocando puberdade precoce. Polimorfismos do adrenoceptor são comuns em seres humanos, e estudos recentes sugerem que certas mutações do β_2 -adrenoceptor, embora não sejam causadoras diretas de doença, estão associadas à redução da eficácia dos agonistas do β -adrenoceptor no tratamento da asma (Cap. 28) e a um mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 21). Mutações em proteínas G também podem causar doenças (Spiegel e Weinstein, 2004). Por exemplo, mutações de uma subunidade $G\alpha$ particular causam uma forma de *hipoparatiroidismo*, enquanto mutações de uma subunidade $G\beta$ provocam hipertensão. Muitos cânceres estão associados a mutações dos genes que codificam os receptores de fatores de crescimento, quinases e outras proteínas envolvidas na transdução de sinal (Cap. 5).

As mutações nos canais iônicos operados por ligantes ($GABA_A$ e nicotínico) e em outros canais iônicos (Na^+ e K^+) que alteram sua função deram origem a certas formas de epilepsia idiopática (Cap. 45 e Guerrini *et al.*, 2003).

A pesquisa sobre os polimorfismos genéticos que alteram os receptores, as moléculas de sinalização, os canais iônicos e as enzimas efetoras tem progredido rapidamente. Espera-se que, num futuro próximo, seja possível haver melhor compreensão acerca das diferenças entre os indivíduos em sua suscetibilidade à doença e na resposta aos fármacos terapêuticos (Cap. 57).

Referências e leitura complementar

Geral

IUPHAR/BPS. Guide to Pharmacology. www.guidetopharmacology.org/. (Lista abrangente das propriedades moleculares e farmacológicas de receptores conhecidos e dos canais iônicos – também transportadores – e algumas enzimas envolvidas na transdução do sinal)

Nelson, N. The family of Na⁺/Cl⁻ neurotransmitter transporters. *J. Neurochem.* 1998; 71:1.785–1.803. (Artigo de revisão descrevendo as características moleculares das diferentes famílias de neurotransmissores)

Canais iônicos

Ashcroft, F. M. *Ion Channels and Disease*. Academic Press, London: London; 2000. (Um livro-texto útil que cobre todos os aspectos da fisiologia dos canais iônicos e sua relevância para doenças, com muitas informações farmacológicas)

Bezanilla, F. How membrane proteins sense voltage. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008; 9:323–332. (Revisão de estudos recentes sobre como as proteínas de membrana respondem às alterações no potencial transmembrana)

Catterall, W. A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000; 26:13–25. (Revisão geral sobre estrutura, função e farmacologia dos canais de sódio)

Colquhoun, D. Agonist-activated ion channels. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147:S17–S26. (Análise crítica da relação entre ligação agonista e abertura de canal)

Gay, E. A., Yakel, J. L. Gating of nicotinic ACh receptors: new insights into structural transitions triggered by agonist binding that induce channel opening. *J. Physiol.* 2007; 548:727–733.

Guerrini, R., Casari, G., Marini, C. The genetic and molecular basis of epilepsy. *Trends Mol. Med.* 2003; 300–306.

Halliwel, R. F. A short history of the rise of the molecular pharmacology of ionotropic drug receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28:214–219. (Bom resumo sobre as principais descobertas neste campo)

Hille, B., 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Sunderland. (Um relato claro e detalhado sobre os princípios básicos dos canais iônicos, com ênfase em suas propriedades biológicas)

Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., Unwin, N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*. 2003; 423:949–955. (Descrição de como os canais são abertos pelos agonistas, com base na cristalografia de alta resolução)

North, R. A. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol. Rev.* 2002; 82:1.013–1.067. (Análise enciclopédica da estrutura e função do receptor P2X)

Potier, M., Trebak, M. New developments in the signaling mechanisms of the store-operated calcium entry pathway. *Pflugers Arch.* 2008; 457:405–415. (Elucidação recente de um antigo enigma)

Receptores acoplados à proteína G

AbdAlla, S., Lothar, H., El Massiery, A., Quitterer, U. Increased AT₁ receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat. Med.* 2001; 7:1.003–1.009. (O primeiro caso de heterodimerização defeituosa do GPCR relacionada a uma doença humana)

Audet, M., Bouvier, M. Restructuring G protein-coupled receptor activation. *Cell*. 2012; 151:14–23. (Análise dos recentes desenvolvimentos relacionados à cristalização do receptor acoplado à proteína G)

Bockenbauer, S., Yao, X. J., Kobilka, B. K., Moerner, W. E. Conformational dynamics of single G protein-coupled receptors in solution. *J. Phys. Chem. B*. 2011; 115:13.328–13.338.

Conigrave, A. D., Quinn, S. J., Brown, E. M. Cooperative multi-modal sensing and therapeutic implications of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21:401–407. (Breve relato do receptor sensor de Ca²⁺, um tipo anômalo de

- Costa, T., Cotecchia, S. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26:618–624. (Cuidadosa e clara revisão das ideias relativas à ativação constitutiva de receptores e aos agonistas inversos)
- Ferguson, S. S.G. Evolving concepts in G-protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53:1–24. (Registro detalhado do papel da fosforilação dos receptores nos mecanismos de dessensibilização rápida e lenta)
- Fredriksson, R., Schiöth, H. B. The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Mol. Pharmacol.* 2005; 67:1.414–1.425. (Estimativa do número de genes GPCR em diferentes espécies – aproximadamente quinhentos a mais em camundongos do que em humanos!)
- Hill, S. J. G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147(Suppl.):27–37. (Uma boa revisão introdutória)
- Kelly, E., Bailey, C. P., Henderson, G. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(Suppl. 1):S379–S388. (Revisão curta dos principais mecanismos de dessensibilização do GPCR)
- Liu, F., Wan, Q., Pristupa, Z., et al. Direct protein–protein coupling enables cross-talk between dopamine D₅ and γ -aminobutyric acid A receptors. *Nature*. 2000; 403:274–280. (A primeira demonstração de acoplamento direto de um GPCR com um canal iônico. Atenção, não se trata de uma proteína G!)
- Lohse, M. J., Hein, P., Hoffmann, C., et al. Kinetics of G-protein-coupled receptor signals in intact cells. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(Suppl. 1):S125–S132. (Descreve a utilização de métodos de fluorescência para medir os eventos de sinalização de GPCR em tempo real – um importante avanço)
- Milligan, G., Kostenis, E. Heterotrimeric G-proteins: a short history. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147(Suppl.):46–55.
- Offermanns, S. G-proteins as transducers in transmembrane signalling. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003; 83:101–130. (Revisão detalhada dos subtipos de proteína G e de sua função na transdução de sinais)
- Oldham, W. M., Hamm, H. E. Heterotrimeric G-protein activation by G-protein-coupled receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008; 9:60–71. (Revisão útil sobre o atual conhecimento da estrutura e da função das proteínas G)
- Pierce, K. L., Lefkowitz, R. J. Classical and new roles of β -arrestins in the regulation of G protein-coupled receptors. *Nature Rev. Neurosci.* 2001; 2:727–733. (Uma boa análise da sinalização não mediada por proteína G dos GPCRs através da arrestina)
- Prinster, S. C., Hague, C., Hall, R. A. Heterodimerization of G-protein-coupled receptors: specificity and functional significance. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57:289–298. (Uma revisão boa e curta das descobertas inesperadas sobre o que a dimerização do GPCR pode significar)
- Ramachandran, R. M.D., Hollenberg, M. D. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153((Suppl. 1):S263–S282. (Revisão curta e útil sobre os mecanismos PAR e sua relevância no estado das doenças)
- Sexton, P. M., Poyner, D. R., Simms, J., Christopoulos, A., Hay, D. L. RAMPs as drug targets. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 744:61–74.

Simonds, W. F. G-protein regulation of adenylate cyclase. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20:66–72. (Revisão sobre os mecanismos pelos quais as proteínas G afetam a adenilil ciclase em nível de estrutura molecular)

Spiegel, A. M., Weinstein, L. S. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55:27–39. (Artigo de revisão pequeno)

Thompson, M. D., Burnham, W. M., Cole, D. E.C. The G-protein coupled receptors: pharmacogenetics and disease. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2005; 42:311–389. (Revisão longa com muitos exemplos de polimorfismos de GPCR associados a doenças)

Weis, W. I., Kobilka, B. K. Structural insights into G-protein-coupled receptor activation. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2008; 18:734–740.

Xie, G.-X., Palmer, P. P. How regulators of G protein signalling achieve selective regulation. *J. Mol. Biol.* 2007; 366:349–365. (Revisão geral sobre as proteínas RGS e como funcionam)

Transdução de sinal

Avruch, J. MAP kinase pathways: the first twenty years. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773:1.150–1.160. (Uma abordagem geral resumida. Um de vários artigos sobre a MAP-quinase)

Bishop, A. L., Hall, R. A. Rho-GTPases and their effector proteins. *Biochem. J.* 2000; 348:241–255. (Artigo geral sobre o sistema quinase Rho/Rho e as várias vias e funções que controla)

Brzostowski, J. A., Kimmel, A. R. Signaling at zero G: G protein-independent functions for 7TM receptors. *Trends Biochem. Sci.* 2001; 26:291–297. (Artigo sobre as provas da sinalização GPCR que não envolvem proteínas G e o conflito com os dogmas existentes)

Nahorski, S. R. Pharmacology of intracellular signalling pathways. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147(Suppl.):38–45. (Útil para breve revisão)

Vanhaesebroeck, B., Leever, S. J., Panayotou, G., Waterfield, M. D. Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. *Trends Biochem. Sci.* 1997; 22:267–272. (Revisado pelo grupo que descobriu as PI-3 quinases, resumindo as múltiplas vias de seus mecanismos de sinalização – muito ampliado desde 1997)

Receptores ligados a quinases

Cohen, P. Protein kinases – the major drug targets of the twenty-first century. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1:309–315. (Revisão geral dos aspectos farmacológicos das proteína quinases)

Cook, D. N., Pisetsky, D. S., Schwartz, D. A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat. Immunol.* 2004; 5:975–979. (Revisão que enfatiza o papel dessa classe de tirosina quinases receptoras em muitas doenças humanas)

Delcourt, N., Bockaert, J., Marin, P. GPCR-jacking: from a new route in RTK signalling to a new concept in GPCR activation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28:602–607. (Apresenta exemplos de “comunicação cruzada” entre as vias de sinalização de GPCR e RTK)

Hubbard, S. R., Miller, W. T. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2007; 19:117–123. (Revisão sobre os recentes resultados estruturais mostrando o mecanismo de dimerização e sinalização de RTK)

Ihle, J. N. Cytokine receptor signalling. *Nature.* 1995; 377:591–594.

Jin, J., Pawson, T. Modular evolution of phosphorylation-based signalling systems. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*

2012; 367:2.540–2.555. (Artigo informativo sobre a sinalização do receptor quinase)

Karin, M., Yamamoto, Y., Wang, M. The IKK-NF κ B system: a treasure trove for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3:17–26. (Descreve o fator de transcrição NF κ B, que desempenha papel crucial na inflamação, e seu controle pelas cascatas das quinases)

Receptores nucleares

Bourguet, W., Germain, P., Gronemeyer, H. Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21:381–388. (Revisão acessível que se concentra na distinção entre os efeitos dos agonistas e os dos antagonistas em nível molecular)

Burriss, T. P., Solt, L. A., Wang, Y., et al. Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 65:710–778. (Abordagem bastante completa sobre a ação dos fármacos nos receptores nucleares. Não é de fácil leitura mas vale a pena, caso se trate de assunto que lhe interesse)

Falkenstein, E., Tillmann, H. C., Christ, M., et al. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid non-genomic effects. *Pharm. Rev.* 2000; 52:513–553. (Artigo de revisão abrangente que descreve os efeitos não clássicos dos esteroides)

Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., Laudet, V. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58:685–704. (Revisão autorizada e abrangente que lida com a biologia do receptor, assim como com a nomenclatura. Recomendada)

Kersten, S., Desvergne, B., Wahli, W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 2000; 405:421–424. (Revisão geral de uma importante classe de receptores nucleares)

di Masi, A., De Marinis, E., Ascenzi, P., Marino, M. Nuclear receptors CAR and PXR: molecular, functional, and biomedical aspects. *Mol. Aspects Med.* 2009; 30:297–343. (Uma abordagem bastante completa sobre o papel desempenhado por esses receptores nucleares no metabolismo xenobiótico, abordando também alguma informação útil generalista sobre a família dos receptores)

Murphy, G. J., Holder, J. C. PPAR- γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21:469–474. (Registro da importância emergente dos receptores nucleares da família PPAR como alvos terapêuticos)

Santos, G. M., Fairall, L., Schwabe, J. W.R. Negative regulation by nuclear receptors: a plethora of mechanisms. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22:87–93. (Uma introdução muito acessível e bem escrita a um assunto muito complexo. Altamente recomendável)

Walters, M. R., Nemere, I. Receptors for steroid hormones: membrane-associated and nuclear forms. *Cell Mol. Life Sci.* 2004; 61:2309–2321. (Uma boa discussão sobre os tipos alternativos de receptores para hormônios esteroides)

¹Os canais iônicos e as propriedades elétricas que eles conferem às células estão envolvidos em todas as características humanas que nos distinguem das pedras do campo. (Armstrong CM 2003. Voltage-gated K channels; <http://www.stke.org>)

²Um termo singularmente dickensiano que parece inapropriadamente condescendente, porque podemos assumir que esses receptores desempenham papéis definidos na sinalização fisiológica – sua “orfandade” reflete nossa ignorância, e não seu *status*. Mais informação sobre receptores órfãos em www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=115#16.

³Aqui, no enfoque dos receptores, estão incluídos os canais iônicos controlados por ligantes como exemplo de uma família de receptores. Outros tipos de canais iônicos são descritos mais adiante (pág. 45); muitos deles são também alvos de fármacos, embora não sejam receptores no sentido estrito.

⁴Há 865 GPCRs no homem, compreendendo 1,6% do genoma (Fredricksson e Schiöth, 2005). Acredita-se que cerca de quinhentos deles sejam receptores de odor, envolvidos nas sensações de olfato e paladar, sendo os demais receptores para

mediadores endógenos conhecidos ou desconhecidos – o suficiente para manter os farmacologistas ocupados ainda por um bom tempo.

⁵O termo *receptor nuclear* não é muito adequado porque alguns estão, na verdade, localizados no citosol e deslocam-se para o compartimento nuclear na presença de um ligante.

⁶Os receptores para 5-HT (Cap. 15) são atualmente os campeões de diversidade, com 14 subtipos clonados.

⁷Entretanto, os exemplos de promiscuidade estão aumentando. Os hormônios esteroides, normalmente fiéis aos receptores nucleares, interagem ocasionalmente com canais iônicos e outros alvos (Falkenstein *et al.*, 2000), e alguns eicosanoides agem nos receptores nucleares, bem como nos GPCRs. A natureza tem a mente muito aberta, embora tais exemplos sejam responsáveis por deixar os farmacologistas aborrecidos e os estudantes em desespero.

⁸O receptor sensor de Ca^{2+} (Conigrave *et al.*, 2000) é um GPCR incomum que é ativado não pelos mediadores convencionais, mas sim pelo Ca^{2+} extracelular, na faixa de 1 a 10 mmol/l – uma afinidade extremamente baixa, em comparação com outros agonistas de GPCRs. Esse receptor é expresso em células da glândula paratireoide e tem por função regular a concentração de Ca^{2+} extracelular através do controle da secreção do paratormônio (Cap. 36). Esse mecanismo homeostático é bastante distinto dos mecanismos de regulação do Ca^{2+} intracelular discutidos no Capítulo 4.

⁹Muitos compostos importantes nos últimos anos tiveram origem na triagem de enormes bibliotecas químicas (Cap. 60). Nenhuma inspiração é necessária, apenas ensaios consistentes, grandes computadores e uma robótica eficiente. Agora, com as estruturas de cristal, poderemos estar a caminho de uma era mais sofisticada na descoberta de fármacos.

¹⁰Em humanos, há 21 subtipos conhecidos de $G\alpha$, existem seis de $G\beta$ e 12 de $G\gamma$, formando, em tese, cerca de 1.500 variantes do trímero. Pouco se sabe sobre o papel dos diferentes subtipos α , β e γ , mas seria leviano pensar que as variações são funcionalmente irrelevantes. Por ora, você não ficará surpreso (ainda que fique um pouco confuso) com esse grau de heterogeneidade molecular, já que esse é o caminho da evolução.

¹¹Abreviações alternativas para esses mediadores são PtdIns (PI), PtdIns (4,5)- P_2 (PIP₂), Ins (1,4,5)- P_3 (IP₃) e Ins (1,2,4,5)- P_4 (IP₄).

¹²Na verdade, a distinção entre canais controlados por ligante e outros canais iônicos é arbitrária. Ao agruparmos canais controlados por ligantes com outros tipos de receptor neste livro, estamos respeitando a tradição histórica estabelecida por Langley e outros, que foram os primeiros a definir receptores no contexto da ação da acetilcolina na junção neuromuscular. No futuro, o avanço da biologia molecular pode forçar-nos a reconsiderar essa questão semântica, mas, por ora, não há por que não mantermos a tradição farmacológica.

¹³Há sempre uma exceção à regra! Os membros da família HCN de canais de potássio encontrados em neurônios e células do músculo cardíaco são ativados por hiperpolarização.

Mecanismos de ação dos fármacos: aspectos celulares – excitação, contração e secreção

Considerações gerais

A conexão entre um fármaco que interage com um alvo molecular e seus efeitos fisiopatológicos, como, por exemplo, eventual alteração na concentração plasmática de glicose ou diminuição do tamanho de um tumor, envolve eventos no campo celular. Qualquer que seja sua função fisiológica especializada, as células geralmente compartilham o mesmo repertório de mecanismos de sinalização. Nos próximos três capítulos, descrevemos os componentes desse repertório que são particularmente importantes para que se entenda a ação de um fármaco na célula. Neste capítulo, descrevemos os mecanismos que operam principalmente em uma escala de tempo curta (de milissegundos a horas), especialmente excitação, contração e secreção, que são responsáveis por muitas respostas fisiológicas; o [Capítulo 5](#) aborda os processos mais lentos (em geral, de dias a meses), incluindo divisão, crescimento, diferenciação e morte celular, que determinam a estrutura e a constituição do organismo; o [Capítulo 6](#) descreve os mecanismos de defesa do hospedeiro.

A regulação da função celular em curto prazo depende, principalmente, dos seguintes componentes e mecanismos que regulam a concentração de Ca^{2+} livre no citosol $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ou são regulados por ela:

- canais iônicos e transportadores na membrana plasmática;
- armazenamento e liberação de Ca^{2+} pelas organelas intracelulares;
- regulação Ca^{2+} -dependente de enzimas, proteínas contráteis e proteínas vesiculares.

Uma abordagem mais detalhada dos tópicos apresentados neste capítulo pode ser encontrada em [Nestler *et al.* \(2008\)](#), [Berridge \(2012\)](#) e [Kandel *et al.* \(2013\)](#).

Como o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ desempenha papel fundamental na função celular, uma grande variedade dos efeitos dos fármacos resulta da interferência em um ou mais desses mecanismos. Se o amor faz o mundo dos seres humanos funcionar, o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ faz o mesmo com as células. O conhecimento dos detalhes moleculares e celulares aumentou consideravelmente na última década e, aqui, nos concentraremos nos aspectos que ajudam a explicar os efeitos dos fármacos.

Regulação do cálcio intracelular

Desde a famosa observação casual do técnico de Sidney Ringer, que, usando água da torneira, e não água destilada, para a solução nutritiva de corações isolados de sapos, permitia que eles continuassem a apresentar contrações, o papel do Ca^{2+} como regulador essencial da função celular nunca mais foi questionado. Muitos fármacos e mecanismos fisiológicos operam, direta ou indiretamente, influenciando o $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Aqui, consideraremos os principais mecanismos por meio dos quais é regulado e, mais adiante, descreveremos como o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ controla a função celular. O [Capítulo 3](#) apresenta os detalhes dos componentes moleculares e alvos dos fármacos, enquanto os capítulos posteriores apresentam uma descrição dos efeitos dos fármacos na função fisiológica integrada.

No início da década de 1970, o estudo da regulação do Ca^{2+} deu um passo muito grande com o desenvolvimento das técnicas de fluorescência baseadas na fotoproteína sensível ao Ca^{2+} , a *equorina*, e de corantes como o *Fura-2*, que permitiram, pela primeira vez, que o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ livre fosse continuamente monitorado em células vivas, com um alto nível de resolução temporal e espacial.

A maior parte do Ca^{2+} na célula em repouso está retida em organelas, especialmente no *retículo endoplasmático* (RE) ou *sarcoplasmático* (RS) e nas mitocôndrias, e o nível de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ livre é mantido baixo, em cerca de 100 nmol/l. A concentração de Ca^{2+} no líquido extracelular, $[\text{Ca}^{2+}]_e$, é de cerca de 2,4 nmol/l, havendo, assim, um grande gradiente de concentração que favorece a entrada de Ca^{2+} . O $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é mantido baixo (a) por mecanismos de transporte ativo que ejetam o Ca^{2+} do citosol, através da membrana plasmática, e o bombeiam para o RE, e (b) pela normalmente baixa permeabilidade das membranas plasmática e do RE ao Ca^{2+} . A regulação do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ envolve três mecanismos principais:

- controle da entrada de Ca^{2+} ;
- controle da extrusão de Ca^{2+} ;
- o movimento de Ca^{2+} entre o citosol e os locais de armazenamento intracelulares.

Esses mecanismos são descritos em detalhes mais adiante e resumidos na [Figura 4.1](#) ([Clapham, 2007](#); [Berridge, 2009](#)).

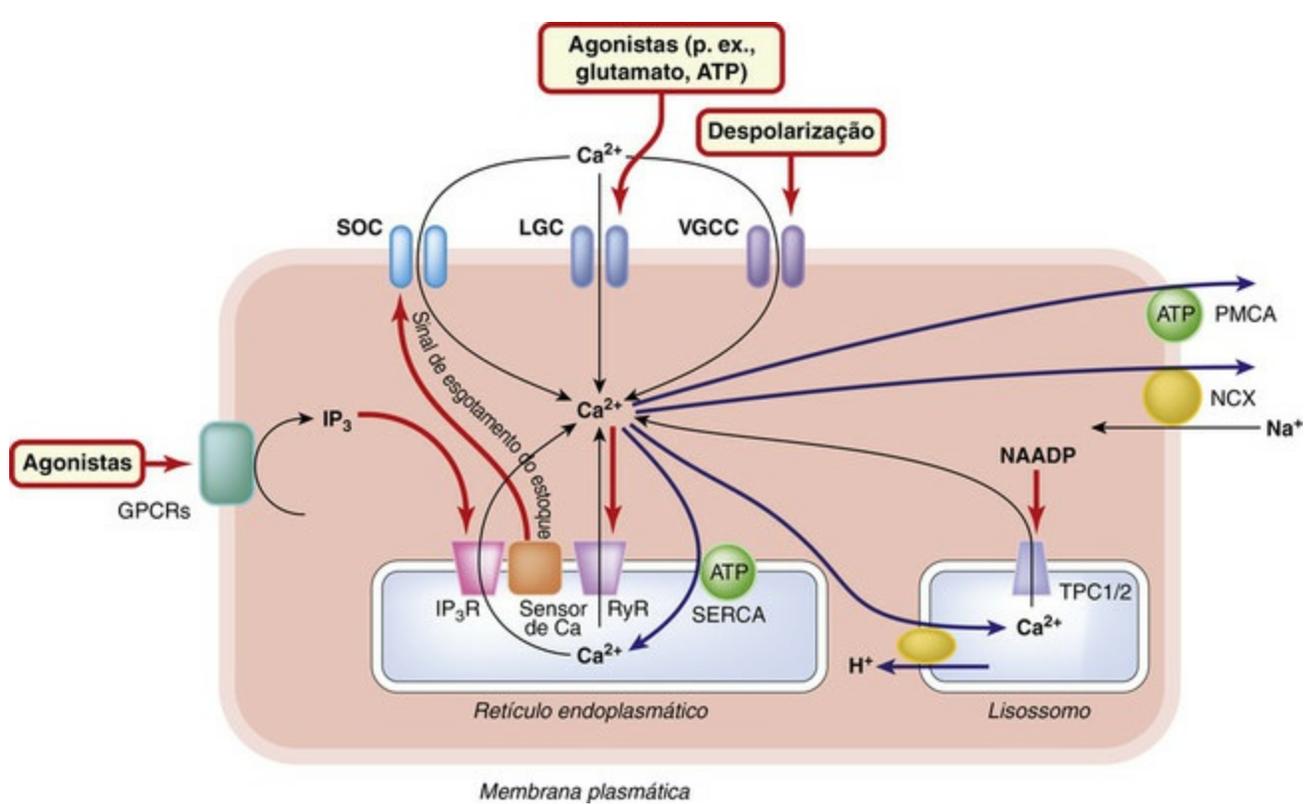


FIG. 4.1 Regulação do cálcio intracelular.

Principais vias de transferência de Ca^{2+} para dentro e para fora do citosol, retículo endoplasmático e estruturas lisossomais em uma célula típica (consulte o texto para mais detalhes). Setas pretas: rotas de entrada para o citosol. Setas azuis: rotas para fora do citosol. Setas vermelhas: mecanismos reguladores. O status do estoque de Ca^{2+} no retículo endoplasmático (ER) é monitorado pela proteína sensora Stim1, a qual interage diretamente com o canal de cálcio operado por armazenamento (SOCs, do inglês *store-operated calcium channel*), de modo a promover entrada de Ca^{2+} quando os estoques no ER se depletam. Normalmente, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é mantido em cerca de 10^{-7} mol/l na célula “em repouso”. As mitocôndrias (não mostradas) também funcionam como organelas de armazenamento de Ca^{2+} , mas só liberam esse Ca^{2+} em condições patológicas, como a isquemia (ver o texto). Existem evidências recentes de um estoque lisossômico de cálcio ativado pelo segundo mensageiro ácido nicotínico dinucleotídeo fosfato (NAADP), através de um canal de cálcio com domínio de dois poros (TPC). GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*); IP_3 , trifosfato de inositol; IP_3R , receptor de trifosfato de inositol; LGC, canal de cátion operado por ligante (*ligand-gated calcium channel*); NCX, transportador de troca $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$; PMCA, Ca^{2+} -ATPase de membrana plasmática (*plasma membrane Ca^{2+} -ATPase*); RyR, receptor de rianodina; SERCA, APTase do retículo sarcoplasmático/endoplasmático (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum ATPase*); VGCC, canal de cálcio operado por voltagem (*voltage-gated calcium channel*).

Mecanismos de entrada de cálcio

Existem quatro vias principais pelas quais o Ca^{2+} entra na célula através da membrana plasmática:

- canais de cálcio controlados por voltagem;
- canais de cálcio controlados por ligantes;
- canais de cálcio operados por armazenamento (SOCs, do inglês *store-operated calcium channels*);
- troca de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ (pode funcionar nas duas direções; ver *Mecanismos de extrusão de cálcio*, pág. 53).

Canais de cálcio controlados por voltagem

O trabalho pioneiro de Hodgkin e Huxley sobre as bases iônicas do potencial de ação do nervo (pág. 55) identificou as condutâncias de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem como seus principais participantes. Posteriormente, descobriu-se que algumas células nervosas e musculares de invertebrados podem produzir potenciais de ação dependentes de Ca^{2+} , e não de Na^+ , e, então, verificou-se que as células de vertebrados também possuem canais de cálcio ativados por voltagem que permitem a entrada de quantidades substanciais de Ca^{2+} na célula quando a membrana se despolariza. Esses canais de cálcio controlados por voltagem são altamente seletivos para o Ca^{2+} (mas também podem transportar íons Ba^{2+} , que, com frequência, são usados como substitutos em experimentos eletrofisiológicos), não conduzindo Na^+ ou K^+ ; eles estão sempre presentes em células excitáveis e fazem com que o Ca^{2+} entre na célula sempre que a membrana for despolarizada, como, por exemplo, por um potencial de ação propagado.

Uma combinação de critérios eletrofisiológicos e farmacológicos revelou cinco subtipos distintos de canais de cálcio controlados por voltagem: L, T, N, P/Q e R.¹ Os subtipos variam com relação a sua cinética de ativação e desativação, seu limiar de voltagem para ativação, sua condutância e sensibilidade aos agentes bloqueadores, conforme se observa na [Tabela 4.1](#). A base molecular dessa heterogeneidade já foi parcialmente elucidada. As principais subunidades formadoras de poros (denominadas $\alpha 1$; [Fig. 3.4](#)) apresentam pelo menos dez subtipos moleculares, sendo associadas a outras subunidades (β , γ e duas subunidades do mesmo gene, $\alpha 2\delta$, ligados por uma ponte de dissulfeto) que também apresentam diferentes subtipos. Variadas combinações dessas subunidades dão origem aos diversos subtipos fisiológicos. Em geral, os canais L são particularmente importantes na regulação da contração dos músculos cardíaco e liso (págs. 60 e 61); e os canais N (e também os P/Q) estão envolvidos na liberação de neurotransmissores e hormônios, enquanto os canais T medeiam a entrada de Ca^{2+} nos neurônios perto do potencial da membrana em repouso e podem controlar a velocidade de repolarização dos neurônios e das células cardíacas, bem como diversas funções dependentes de Ca^{2+} , como, por exemplo, a regulação de outros canais, enzimas etc. Os fármacos usados na prática clínica que atuam diretamente em algumas formas de canais de cálcio incluem o grupo de “antagonistas do Ca^{2+} ”, formado pelas *di-hidropiridinas* (p. ex., **nifedipino**), **verapamil** e **diltiazem** (utilizados por seus efeitos cardiovasculares; [Caps. 21 e 22](#)), e também a **gabapentina** e a **pregabalina** (usadas no tratamento de dor e epilepsia; [Caps. 42 e 45](#)). Muitos fármacos afetam os canais de cálcio indiretamente através de sua atuação nos receptores acoplados à proteína G ([Cap. 3](#)). Várias toxinas atuam seletivamente sobre um ou outro tipo de canal de cálcio ([Tabela 4.1](#)), sendo usadas como ferramentas experimentais.

Tabela 4.1

Tipos e funções dos canais de cálcio

Controlado	Principais tipos	Características	Localização e função	Efeitos dos fármacos
------------	------------------	-----------------	----------------------	----------------------

por

Voltagem	L	Limiar de ativação alto. Inativação lenta	Membrana plasmática em muitas células Principal fonte de Ca^{2+} para a contração dos músculos liso e cardíaco	Bloqueado por di-hidropiridinas, verapamil, diltiazem e calciseptina (peptídeo de veneno de serpente) Ativado por BayK 8644
	N	Limiar de ativação baixo Inativação lenta	Principal fonte de Ca^{2+} para a liberação de transmissores pelas terminações nervosas	Bloqueado pela ω -conotoxina. (componente do veneno do caracol marinho <i>Conus</i>) e ziconotida (preparação comercializada de ω -conotoxina usada no controle da dor) (Cap. 42)
	T	Limiar baixo Inativação rápida	Distribuição ampla. Importante no marca-passo cardíaco e nos átrios (com participação em arritmias), e também nos padrões de disparo neuronal	Bloqueado pelo mibefradil
	P/Q	Limiar de ativação baixo Inativação lenta	Terminações nervosas Liberação de transmissores	Bloqueado pela ω -agatoxina-4A (componente do veneno da aranha de teia-em-funil)
	R	Limiar baixo Inativação rápida	Neurônios e dendritos Controle de padrões de disparo	Bloqueado por baixas concentrações de SNX-482 (uma toxina de um membro da família da tarântula)
Trisfosfato de inositol	Receptor IP_3	Ativado por Ca^{2+} e ATP na presença de IP_3	Localizado no retículo endoplasmático/sarcoplasmático Medeia a liberação de Ca^{2+} produzida pela ativação de GPCR	Não é alvo direto de fármacos São conhecidos alguns bloqueadores experimentais Responde a agonistas e antagonistas do GPCR em diversas células
Ca^{2+}	Receptor de rianodina	Ativado diretamente no músculo estriado através do receptor de di-hidropiridina dos túbulos T. Ativado por	Localizado no retículo endoplasmático/sarcoplasmático. Via para liberação de Ca^{2+} no músculo estriado	Ativado por caféina e ATP na presença de Ca^{2+} . A rianodina ativa (concentrações

		Ca ²⁺ no músculo cardíaco		baixas) e fecha (concentrações elevadas) o canal. Também fechado por Mg ²⁺ , bloqueadores dos canais de K ⁺ e dantroleno Mutações podem levar a hipotermia maligna induzida por fármacos, morte súbita cardíaca e doença do núcleo central
Depleção de estoques	Canais operados por armazenamento	Ativado por sensor proteico que monitora o nível dos estoques de Ca ²⁺ no retículo endoplasmático	Localizado na membrana plasmática	Ativado indiretamente por agentes que depletam os estoques intracelulares (p. ex., agonistas do GPCR, tansigargina) Não é alvo direto de fármacos

Canais regulados por ligantes

A maioria dos canais de cátions regulados por ligantes ([Cap. 3](#)) que são ativados por neurotransmissores excitatórios é relativamente não seletiva, conduzindo íons Ca²⁺ e outros cátions. Nesse aspecto, o mais importante é o receptor de glutamato do tipo NMDA ([Cap. 38](#)), que apresenta permeabilidade ao Ca²⁺ particularmente elevada, sendo um contribuinte de grande importância para a captação de Ca²⁺ pelos neurônios pós-sinápticos (e também pelas células gliais) no sistema nervoso central. A ativação desse receptor pode facilitar uma entrada de Ca²⁺ tão grande que a célula morre, principalmente pela ativação de proteases dependentes de Ca²⁺, mas também pela ativação da *apoptose* ([Cap. 5](#)). Esse mecanismo, chamado *excitotoxicidade*, provavelmente participa de diversas doenças neurodegenerativas ([Cap. 40](#)).

Por muitos anos, houve discussões sobre a existência de “canais operados por receptores” no músculo liso que respondem diretamente a mediadores como epinefrina (adrenalina), acetilcolina e histamina. Atualmente, estima-se ([Berridge, 2009](#)) que o receptor P2X ([Cap. 3](#)), ativado pelo ATP, seja o único exemplo de um verdadeiro canal operado por ligantes no músculo liso, constituindo importante porta de entrada para o Ca²⁺. Como já mencionado, muitos mediadores atuam em receptores ligados à proteína G e afetam indiretamente a entrada de Ca²⁺, principalmente regulando os canais de cálcio ou de potássio controlados por voltagem.

Canais de cálcio operados por armazenamento (SOCs)

Os SOCs são canais de muito baixa condutância localizados na membrana plasmática que se abrem para permitir a entrada quando as reservas no RE estão reduzidas, porém não são sensíveis ao $[Ca^{2+}]_i$ citosólico. Recentemente, verificou-se que o vínculo entre RE e membrana plasmática – que, por longo tempo, foi um quebra-cabeças – envolve uma proteína sensora de cálcio (*Stim1*) da membrana do RE, a qual se conecta diretamente à proteína do canal (*Orai1*) da membrana plasmática (Clapham, 2007).

Da mesma forma que os canais do RE e do RS, esses canais podem amplificar o aumento do $[Ca^{2+}]_i$, graças à liberação do Ca^{2+} dos locais de armazenamento. Por enquanto, conhecemos apenas compostos experimentais capazes de bloquear esses canais, mas os pesquisadores estão tentando desenvolver bloqueadores específicos para uso terapêutico como relaxantes da musculatura lisa.

Mecanismos de extrusão de cálcio

O transporte ativo de Ca^{2+} para fora da célula, através da membrana plasmática, e para dentro da célula, através da membrana do RE ou do RS, está atrelado à atividade de uma ATPase² dependente de Ca^{2+} distinta, semelhante à ATPase dependente de Na^+/K^+ que bombeia Na^+ para fora da célula em troca de K^+ . A **tapsigargina** (derivada da planta mediterrânea *Thapsia garganica*) bloqueia especificamente a bomba do RE, levando à perda de Ca^{2+} do RE. Trata-se de uma ferramenta experimental útil, porém sem significado terapêutico.

O cálcio também é retirado da célula em troca do Na^+ , através do mecanismo de troca Na^+-Ca^{2+} . Esse transportador já foi identificado e clonado, e (como era de se esperar) tem diversos subtipos moleculares cujas funções ainda não são conhecidas. O transportador transfere três íons de Na^+ em troca de um íon de Ca^{2+} , produzindo uma corrente resultante de despolarização enquanto transporta o Ca^{2+} . O gradiente eletroquímico do Na^+ , e não a hidrólise de ATP, fornece a energia para a extrusão de Ca^{2+} . Isso significa que uma redução no gradiente de concentração de Na^+ , decorrente da entrada desse íon, reduz a extrusão de Ca^{2+} pelo transportador, levando ao aumento secundário em $[Ca^{2+}]_i$, um mecanismo que é particularmente importante no músculo cardíaco (Cap. 21). A **digoxina**, que inibe a extrusão de Na^+ , atua no músculo cardíaco dessa maneira (Cap. 21), conduzindo ao aumento do $[Ca^{2+}]_i$.

Mecanismos de liberação de cálcio

Existem dois tipos principais de canais de cálcio na membrana do RE e do RS que desempenham papel relevante no controle da liberação de Ca^{2+} dessas reservas.

- O **receptor de trifosfato de inositol** (IP_3R) é ativado pelo trifosfato de inositol (IP_3), um segundo mensageiro produzido pela ação de diversos ligantes nos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3). O IP_3R é um canal iônico regulado por ligante, embora sua estrutura molecular seja diferente da estrutura dos canais regulados por

ligantes da membrana plasmática (Mikoshiha, 2007). Esse é o principal mecanismo pelo qual a ativação dos receptores acoplados à proteína G leva ao aumento do $[Ca^{2+}]_i$.

- O receptor de rianodina (RyR) é assim chamado porque foi inicialmente identificado através do bloqueio específico causado pelo alcaloide vegetal **rianodina**. Existem três isoformas – RyR1–3 (Van Petegem, 2012) que estão expressas em muitos tipos de células diferentes. RyR1 é altamente expressado no músculo estriado, RyR2 no coração e RyR3 nos neurônios cerebrais. No músculo estriado, os RyR no RS estão fisicamente acoplados a receptores de di-hidropiridina dos túbulos T (Fig. 4.9); esse acoplamento resulta na liberação de Ca^{2+} após um potencial de ação na fibra muscular. Em outros tipos de músculo, os RyRs respondem ao Ca^{2+} que entra na célula, através de canais de cálcio da membrana, por um mecanismo conhecido como liberação de cálcio induzida por cálcio (CICR, do inglês *calcium-induced calcium release*).

A função dos IP_3 Rs e RyRs é modulada por uma variedade de outros sinais intracelulares (Berridge *et al.*, 2003) que afetam a magnitude e o padrão espaço-temporal dos sinais de Ca^{2+} . Técnicas de visualização por fluorescência revelaram um nível extraordinário de complexidade de sinais de Ca^{2+} , mas são necessários mais estudos para desvendar a importância desse padrão em relação aos mecanismos fisiológicos e farmacológicos. A cafeína aumenta a sensibilidade dos RyRs ao Ca^{2+} , causando sua liberação do RS, até mesmo com níveis de $[Ca^{2+}]_i$ de repouso. Isso é utilizado experimentalmente, mas raras vezes ocorre em seres humanos, pois os outros efeitos farmacológicos da cafeína (Cap. 48) ocorrem em doses muito menores. O bloqueio causado pelo **dantroleno**, um composto relacionado à rianodina, é usado terapêuticamente para aliviar o espasmo muscular que ocorre na *hipertermia maligna* (Cap. 41), uma condição rara associada a anormalidades hereditárias da proteína RyR.

A Figura 4.2 mostra um sinal típico do $[Ca^{2+}]_i$ resultante da ativação de um receptor acoplado à proteína G. A resposta produzida na ausência de Ca^{2+} extracelular representa a liberação de Ca^{2+} intracelular. A resposta maior e mais prolongada, que ocorre na presença de Ca^{2+} extracelular, mostra a contribuição da entrada de Ca^{2+} mediada pelo SOC. Os diversos mecanismos de retroalimentação (*feedback*) positiva e negativa que regulam o $[Ca^{2+}]_i$ dão origem a uma variedade de padrões oscilatórios temporais e espaciais (Fig. 4.2B) que são responsáveis pela atividade rítmica espontânea na musculatura lisa e nas células nervosas (Berridge, 2009).

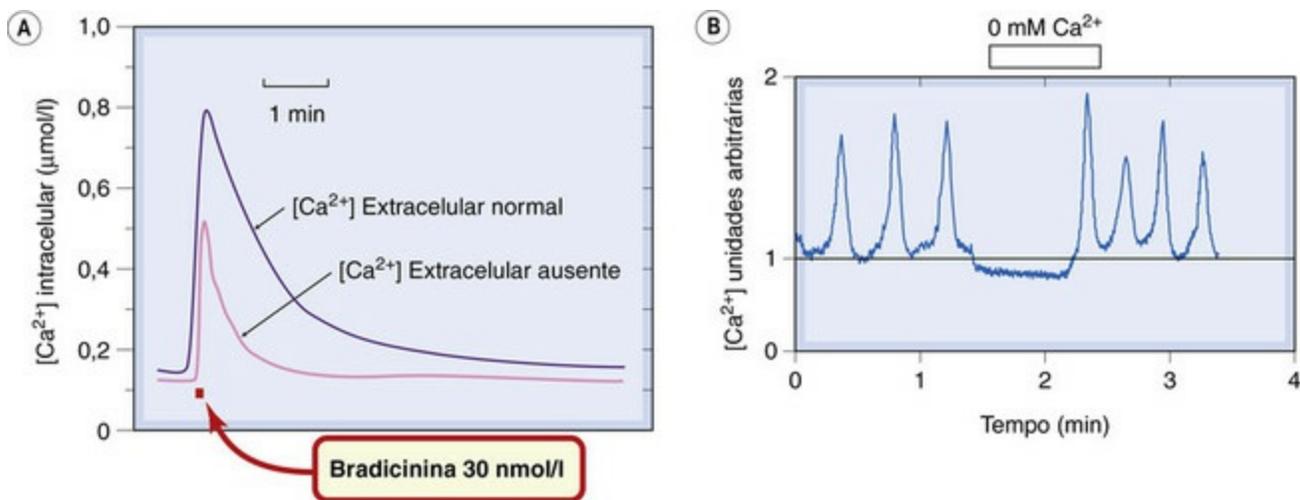


FIG. 4.2 [A] Aumento na concentração de cálcio intracelular em resposta à ativação de receptor. Os registros foram obtidos de um único neurônio sensitivo de rato cultivado em cultura de tecido. As células foram expostas ao indicador fluorescente de Ca^{2+} , o Fura-2, e o sinal emitido por uma única célula foi monitorado com um microscópio de fluorescência. Uma breve exposição à bradycinin, um peptídeo que excita os neurônios sensitivos (Cap. 42), causa aumento transitório na $[\text{Ca}^{2+}]_i$ a partir do valor de repouso, que é cerca de 150 nmol/l. Quando o Ca^{2+} é removido da solução extracelular, ainda ocorre aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ induzido pela bradycinin, mas é de menor monta e dura menos. A resposta na ausência da Ca^{2+} extracelular representa a liberação do Ca^{2+} intracelular armazenado, resultante da produção intracelular de trifosfato de inositol. Acredita-se que a diferença entre essa resposta e a resposta mais acentuada, que ocorre na presença de Ca^{2+} extracelular, represente a entrada desse íon através de canais de íons operados por armazenamento presentes na membrana plasmática. (Figura gentilmente cedida por GM Burgess e A Forbes.) [B] **Oscilações espontâneas de cálcio em células marca-passo da uretra de coelho que regulam as contrações rítmicas da musculatura lisa.** Os sinais cessam quando o Ca^{2+} extracelular é removido, mostrando o envolvimento da ativação dos canais de Ca^{2+} de membrana no mecanismo. (De McHale N, Hollywood M, Sargeant G et al. 2006 J Physiol 570, 23-28.)

Outros segundos mensageiros

▼ Dois metabólitos intracelulares, a *ADP-ribose cíclica* (ADPRc) e o *ácido nicotínico dinucleotídeo fosfato* (NAADP; Fliegert et al., 2007), formados pelas coenzimas ubíquas nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e NAD fosfato, também afetam a sinalização do Ca^{2+} . A ADPRc acentua a sensibilidade dos RyRs ao Ca^{2+} , aumentando o “ganho” do efeito CICR. NAADP libera Ca^{2+} dos lisossomos por ativação de canais de cálcio com domínio de dois poros.

Os níveis desses mensageiros nas células dos mamíferos podem ser regulados principalmente em resposta a alterações no estado metabólico da célula, embora, até então, os detalhes ainda não tenham sido esclarecidos. A sinalização anormal de Ca^{2+} está envolvida em muitas condições fisiopatológicas, como morte celular por isquemia, alterações endócrinas e arritmias cardíacas, em que os papéis do ADPRc e do NAADP, bem como sua interação com outros mecanismos que regulam o $[\text{Ca}^{2+}]_i$, estão, atualmente, sob intensa investigação (Morgan et al., 2011).

Papel das mitocôndrias

▼ Em condições normais, as mitocôndrias acumulam Ca^{2+} passivamente, como resultado do potencial intramitocondrial, que é fortemente negativo em relação ao citosol. Essa negatividade é mantida pela extrusão ativa de prótons, sendo perdida – liberando, assim, Ca^{2+} no citosol – se o ATP da célula se esgota, como ocorre, por exemplo, na hipóxia. Isso só ocorre em casos extremos, e a liberação de Ca^{2+} resultante contribui para a citotoxicidade associada a distúrbios metabólicos graves. A morte celular resultante de isquemia cerebral ou isquemia coronariana (Caps. 21 e 40) envolve esse mecanismo, além de outros que contribuem para o aumento excessivo de $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Calmodulina

O cálcio controla as funções celulares graças à sua habilidade de regular a atividade de diversas proteínas, incluindo enzimas (particularmente as quinases e fosfatases), canais, transportadores, fatores de transcrição, proteínas das vesículas sinápticas e muitas outras, seja por se ligar diretamente a essas proteínas, seja através de uma proteína ligante de Ca^{2+} que atua como intermediária entre o Ca^{2+} e a proteína funcional que está sendo regulada, sendo que a proteína ligante mais conhecida é a ubíqua *calmodulina* (Clapham, 2007). A calmodulina regula pelo menos quarenta proteínas funcionais diferentes – um modulador realmente poderoso. Trata-se de um dímero com quatro locais de ligação de Ca^{2+} . Quando todos estão ocupados, ela sofre uma alteração conformacional, expondo um domínio hidrofóbico “aderente”, que atrai e mantém unidas muitas proteínas, afetando, assim, suas propriedades funcionais.



Regulação do cálcio

A concentração intracelular de Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, é criticamente importante como regulador da função celular.

- O nível do Ca^{2+} intracelular é determinado pela (a) entrada de Ca^{2+} ; (b) extrusão de Ca^{2+} ; e (c) troca de Ca^{2+} entre citosol, retículo endoplasmático ou sarcoplasmático (RE, SR), lisossomos e mitocôndrias.
- A entrada de cálcio se dá por diversas vias, inclusive pelos canais de cálcio controlados por voltagem e por ligantes e pela troca Na^+ - Ca^{2+} .
- A extrusão de cálcio depende principalmente da bomba de Ca^{2+} dependente de ATP.
- Os íons cálcio são armazenados pelo RE ou pelo retículo sarcoplasmático (RS), dos quais são liberados em resposta a diversos estímulos.
- Os íons de cálcio são liberados dos estoques do RE/RS pelo (a) segundo mensageiro trifosfato de inositol atuando nos receptores de trifosfato de inositol ou (b) aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ que atua nos receptores de rianodina, um mecanismo conhecido como liberação de Ca^{2+} induzida pelo Ca^{2+} .
- Outros segundos mensageiros, como ADP-ribose cíclica e ácido nicotínico

dinucleotídeo fosfato, também promovem liberação de Ca^{2+} dos locais de armazenamento.

- A depleção dos estoques de Ca^{2+} do RE/RS promove a entrada de Ca^{2+} pela membrana plasmática, através de canais sensíveis aos estoques.
- Os íons cálcio afetam muitos aspectos da função celular ao se ligarem a proteínas, como, por exemplo, a calmodulina, as quais, por sua vez, se ligam a outras proteínas e regulam suas funções.

Excitação

A palavra excitabilidade descreve a capacidade de uma célula apresentar uma resposta elétrica regenerativa do tipo “tudo ou nada”, em resposta à despolarização de sua membrana, conhecida como potencial de ação. É característica da maioria dos neurônios e das células musculares (incluindo os músculos esquelético, cardíaco e liso) e de muitas células das glândulas endócrinas. Nos neurônios e nas células musculares, a capacidade do potencial de ação, depois de iniciado, de se propagar para todas as partes da membrana celular e, geralmente, de se disseminar para as células vizinhas explica a importância da excitação da membrana na sinalização intra e intercelular. No sistema nervoso, e também no músculo esquelético, a propagação do potencial de ação é o mecanismo responsável pela comunicação por longas distâncias a uma grande velocidade, indispensável para seres grandes que se movem rapidamente. Nos músculos cardíaco e liso, assim como em alguns neurônios centrais, ocorre atividade espontânea e rítmica. Nas células glandulares, o potencial de ação, onde ocorre, amplifica o sinal que faz com que a célula secrete seu conteúdo. Em cada tipo de tecido, as propriedades do processo de excitação refletem as características especiais dos canais iônicos que são responsáveis pelo processo. A natureza molecular dos canais iônicos e sua importância como alvo de fármacos são abordadas no [Capítulo 3](#); aqui, discutiremos os processos celulares que dependem primariamente da função dos canais iônicos. Para mais detalhes, ver [Hille \(2001\)](#).

Célula “em repouso”

Na realidade, a célula em repouso não está em repouso, mas sim bastante ativa, controlando o *status* de seu meio interno, o que requer contínuo suprimento de energia. Em relação aos tópicos discutidos neste capítulo, as seguintes características são particularmente importantes:

- o potencial de membrana;
- a permeabilidade da membrana plasmática a diferentes íons;
- a concentração intracelular dos íons, especialmente o $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Em condições de repouso, todas as células mantêm um potencial interno negativo, entre -30 mV e -80 mV, dependendo do tipo de célula. Isso ocorre porque (a) a membrana é relativamente impermeável ao Na^+ e (b) os íons Na^+ são ativamente

transportados para fora da célula em troca de K^+ por um transportador dependente de energia, a bomba de sódio (ou Na^+-K^+ -ATPase). Com isso, a concentração intracelular de K^+ , $[K^+]_i$, é maior do que a extracelular, enquanto a de Na^+ , $[Na^+]_e$, é menor. Em muitas células, outros íons, especialmente o Cl^- , também são ativamente transportados e distribuídos de forma desigual em ambos os lados da membrana. Em muitos casos (p. ex., nos neurônios), a permeabilidade da membrana ao K^+ é relativamente elevada, e o potencial de membrana permanece entre -60 mV e -80 mV, próximo ao potencial de equilíbrio de K^+ (Fig. 4.3). Em outras células (p. ex., músculo liso), os ânions desempenham papel mais importante, e o potencial de membrana geralmente é menor (-30 a -50 mV), sendo menos dependente do K^+ .

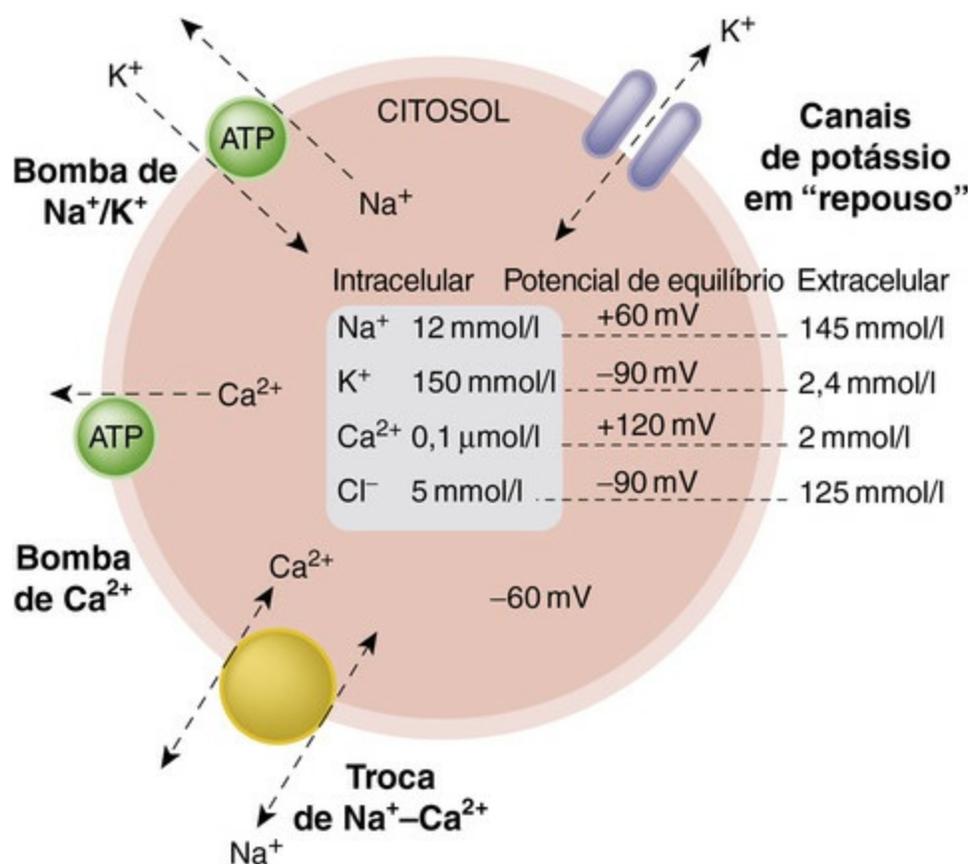


FIG. 4.3 Diagrama simplificado do equilíbrio iônico de uma célula típica em “repouso”. Os principais mecanismos de transporte que mantêm os gradientes iônicos através da membrana plasmática são as bombas de Na^+-K^+ e de Ca^{2+} dependentes de ATP e o transportador de troca Na^+-Ca^{2+} . A membrana é relativamente permeável ao K^+ , pois alguns tipos de canais de potássio estão abertos na célula em repouso, mas impermeáveis a outros cátions. As concentrações desiguais de íons em ambos os lados da membrana dão origem aos “potenciais de equilíbrio” mostrados. O potencial de repouso da membrana, tipicamente de cerca de -60 mV, mas que difere entre os diferentes tipos de células, é determinado pelos potenciais de equilíbrio, pelas permeabilidades aos diversos íons envolvidos e pelo efeito “eletrogênico” dos transportadores. Por simplicidade, os ânions e outros íons, como os prótons, não são representados, embora desempenhem papel importante em muitos tipos de células.

Eventos elétricos e iônicos responsáveis pelo potencial de

ação

Nosso conhecimento atual da excitabilidade elétrica repousa solidamente nos trabalhos de Hodgkin, Huxley e Katz em axônios de lula publicados em 1949-1952. Seus experimentos (Katz, 1966) mostraram a existência de canais de íons controlados por voltagem (págs. 57-60) e demonstraram que o potencial de ação é gerado pela combinação de dois processos:

1. aumento rápido e transitório da permeabilidade ao Na^+ que ocorre quando a membrana é despolarizada além de aproximadamente -50 mV ;
2. aumento mais lento e sustentado da permeabilidade ao K^+ .

Em razão da desigualdade nas concentrações de Na^+ e K^+ em ambos os lados da membrana, o aumento na permeabilidade ao Na^+ produz uma corrente de entrada (despolarizante) de íons Na^+ , enquanto o aumento na permeabilidade ao K^+ provoca uma corrente de saída (repolarizante) desse íon. A independência dessas duas correntes pode ser claramente demonstrada pelo uso de fármacos que bloqueiam os canais de sódio e de potássio, como mostra a Figura 4.4. Durante a gênese ou propagação fisiológica do impulso nervoso, o primeiro evento é uma pequena despolarização da membrana produzida pela ação de um transmissor ou pela aproximação de um potencial de ação passando pelo axônio. Em consequência, abrem-se os canais de sódio, permitindo a entrada de Na^+ , o que despolariza mais ainda a membrana. Trata-se, portanto, de um processo regenerativo, e o aumento da permeabilidade ao Na^+ é suficiente para que o potencial de membrana fique próximo ao E_{Na} . O aumento da condutância de Na^+ é transitório, pois os canais são rapidamente desativados e a membrana logo retorna a seu estado de repouso.

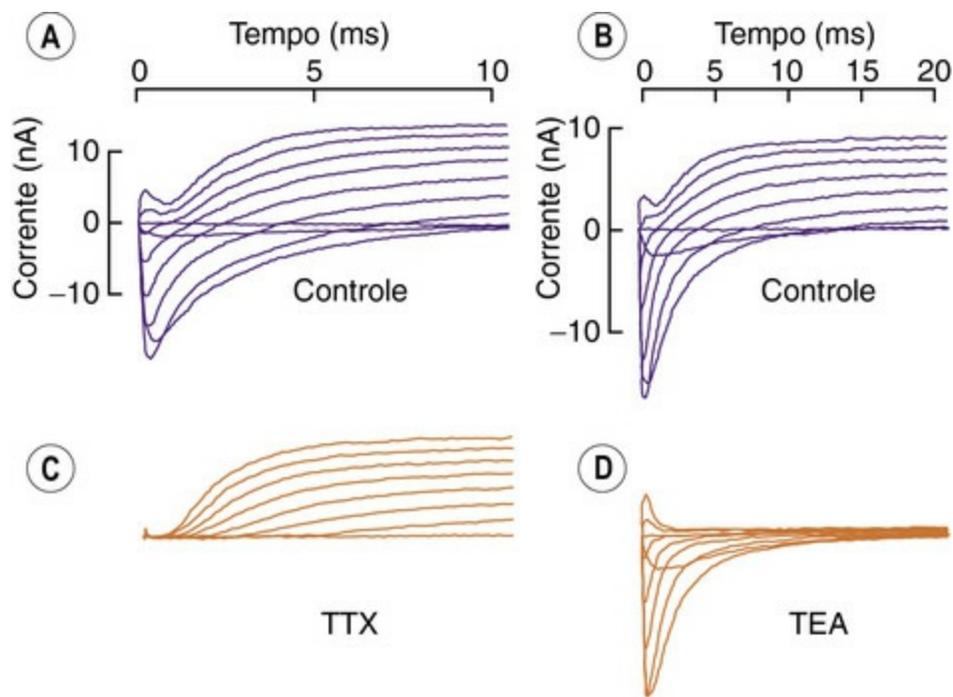


FIG. 4.4 Separação das correntes de sódio e potássio na membrana do nervo. Registros com clampeamento de voltagem no nó de Ranvier de uma fibra nervosa isolada de sapo. No tempo 0, o potencial de membrana foi paulatinamente elevado a um nível de despolarização, variando de -60 mV (traçado inferior em cada série) a $+60$ mV (traçado superior em cada série), em incrementos de 15 mV. [A] [B] Registro de controle de duas fibras nervosas. [C] Efeito da tetrodotoxina (TTX) que abole as correntes de Na^+ . [D] Efeito do tetraetilamônio (TEA) que abole as correntes de K^+ . (De Hille B, 1970. Ionic channels in nerve membranes. Prog Biophys Mol Biol 21:1-32.)

Em muitos tipos de células, incluindo a maioria das células nervosas, a abertura de canais K^+ dependentes de voltagem contribui para a repolarização. Esses canais funcionam da mesma maneira que os canais de sódio, mas a cinética de sua ativação é cerca de dez vezes mais lenta, e eles não são totalmente desativados. Isso significa que os canais de potássio abrem mais tarde do que os canais de sódio, contribuindo para o término rápido do potencial de ação. A [Figura 4.5](#) mostra o comportamento dos canais de sódio e potássio durante o potencial de ação.

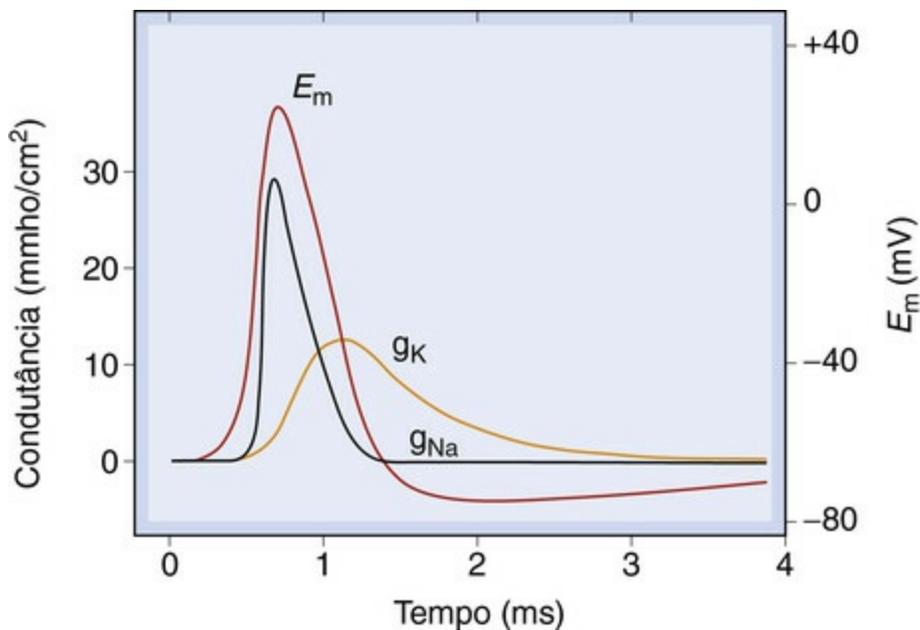


FIG. 4.5 Comportamento dos canais de sódio e potássio durante a condução de um potencial de ação. Ocorre abertura rápida dos canais de sódio na fase de ascensão do potencial de ação. A abertura tardia dos canais de potássio e a inativação dos canais de sódio causam repolarização. E_m , potencial de membrana; g_{Na} , g_K , condutância da membrana ao Na^+ e K^+ .

O mecanismo anterior, baseado no trabalho de Hodgkin e Huxley, realizado há sessenta anos, envolve somente os canais de Na^+ e K^+ . Os canais de cálcio controlados por voltagem (Hille, 2001) foram descobertos posteriormente (Fig. 4.1). Estes funcionam basicamente da mesma forma que os canais de sódio, mas com uma escala temporal ligeiramente mais lenta; contribuem para a geração do potencial de ação em muitas células, especialmente as células cardíacas e musculares lisas, mas também nos neurônios e nas células secretoras. A entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio controlados por voltagem desempenha papel muito importante na sinalização intracelular, como descrito nas páginas 50-54.

Função dos canais

Os padrões de disparo das células excitáveis variam amplamente. As fibras musculares esqueléticas estão em repouso, a não ser que sejam estimuladas pela chegada de um impulso nervoso à junção neuromuscular. As fibras musculares cardíacas disparam espontaneamente em uma frequência regular (Cap. 21). Em condições normais, os neurônios podem ficar em repouso ou despolarizar-se espontaneamente, regularmente ou em salvas; as células musculares lisas apresentam uma variedade semelhante de padrões de disparo. A frequência com que os potenciais de ação ocorrem nas diversas células também varia muito, desde 100 Hz ou mais, nos neurônios de condução rápida, até apenas cerca de 1 Hz, nas células musculares cardíacas. Essas grandes variações funcionais refletem as diferentes características dos canais de íons expressos nos diversos tipos celulares. As flutuações rítmicas de $[Ca^{2+}]_i$ fundamentam os diferentes padrões de disparo que ocorrem nos diferentes tipos celulares (Berridge, 2009).

Fármacos que alteram as características do canal, seja interagindo diretamente com o

canal, seja indiretamente, através de segundos mensageiros, afetam a função de muitos sistemas orgânicos, incluindo os sistemas nervoso, cardiovascular, endócrino, respiratório e reprodutor, sendo um tema frequente neste livro. Aqui descrevemos alguns mecanismos-chave envolvidos na regulação das células excitáveis.

Em geral, os potenciais de ação são iniciados por correntes na membrana que causam despolarização da célula. Essas correntes podem ser produzidas pela atividade sináptica, pela aproximação de um potencial de ação vindo de outra parte da célula, por um estímulo sensorial ou pela atividade espontânea de um *marca-passo*. A tendência dessas correntes para iniciar um potencial de ação é governada pela *excitabilidade* da célula, que depende principalmente do estado (a) dos canais de sódio e/ou cálcio controlados por voltagem e (b) dos canais de potássio da membrana em repouso. Qualquer evento que aumente o número de canais de sódio ou cálcio disponíveis, ou que reduza seu limiar de ativação, tende a aumentar a excitabilidade, enquanto, ao aumentar a condutância de repouso ao K^+ , ela se reduz. Agentes que fazem o inverso, bloqueando os canais ou interferindo em sua abertura, terão efeito oposto. As [Figuras 4.6 e 4.7](#) apresentam alguns exemplos. As mutações herdadas nas proteínas dos canais são responsáveis por uma grande variedade (a maioria rara) de distúrbios neurológicos e outras alterações genéticas ([Ashcroft, 2000, 2006](#)).

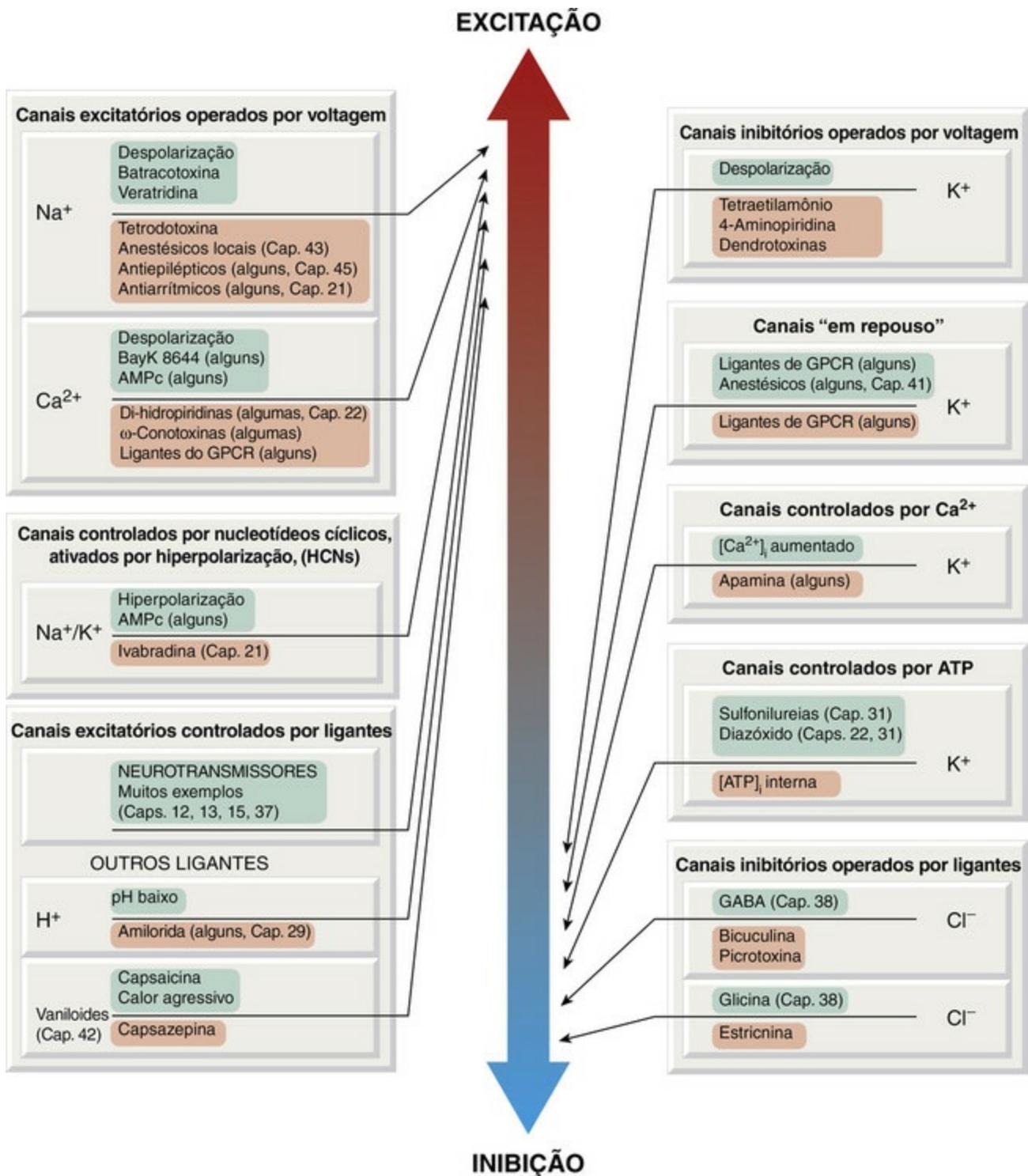


FIG. 4.6 Canais iônicos associados a efeitos excitatórios e inibitórios da membrana e alguns fármacos e outros ligantes que os afetam.

Os quadros verdes mostram os agentes que abrem os canais, enquanto os agentes bloqueadores e inibitórios estão nos quadros de cor salmão. Canais Na²⁺/K⁺ ativados por hiperpolarização são conhecidos como canais controlados por nucleotídeos cíclicos, ativados por hiperpolarização, (HCNs); canais ativados por H⁺ são conhecidos como canais iônicos sensíveis a ácido (ASICs). GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*).

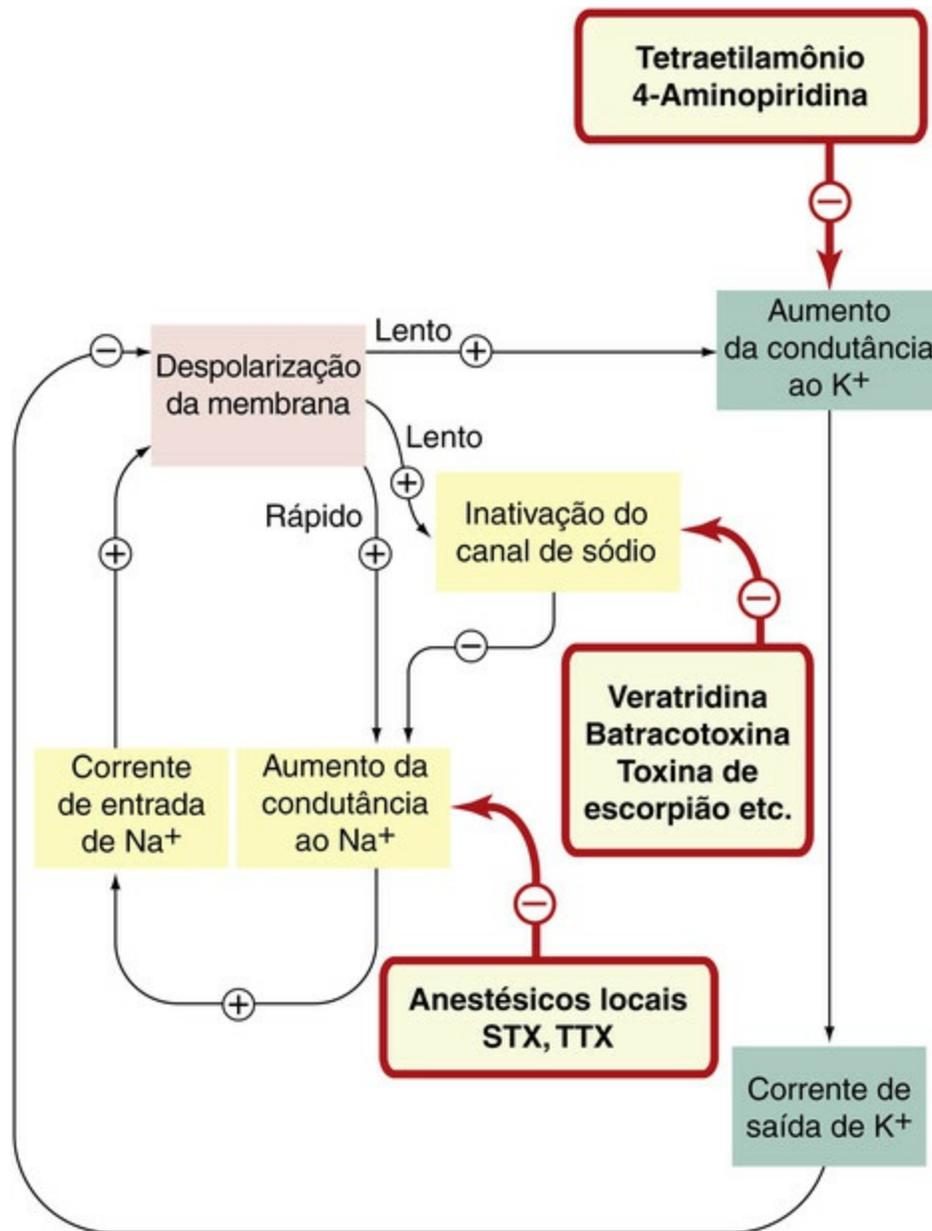


FIG. 4.7 Canais de ação de fármacos e toxinas que afetam os canais envolvidos na geração de potenciais de ação.

Muitos outros mediadores afetam esses canais indiretamente, através de receptores de membrana, por fosforilação ou alteração de sua expressão. STX, saxitoxina; TTX, tetrodotoxina.

Uso-dependência e voltagem-dependência

▼ Os canais controlados por voltagem existem em três estados funcionais (Fig. 4.8): *em repouso* (durante o potencial de repouso normal, eles permanecem fechados), *ativado* (a despolarização breve favorece sua abertura) e *inativado* (estado de bloqueio decorrente de uma oclusão tipo alçapão na abertura do canal, efetuada por um apêndice móvel situado na porção intracelular da proteína do canal). Muitos canais de sódio permanecem no estado inativado depois da passagem do potencial de ação; depois que o potencial de membrana retorna a seu valor de repouso, os canais inativados demoram para retornar ao estado de repouso, ficando, assim, disponíveis para nova ativação. Enquanto isso, a membrana está temporariamente *refratária*. Cada potencial de ação faz com que os canais passem por esse ciclo de três estados. A

duração do período refratário determina a frequência máxima dos potenciais de ação. Fármacos que bloqueiam os canais de sódio, como anestésicos locais (Cap. 43), medicamentos antiarrítmicos (Cap. 21) e antiepilépticos (Cap. 45), normalmente apresentam afinidade seletiva para um desses estados funcionais do canal, e, em sua presença, a proporção de canais no estado de alta afinidade é aumentada. Fármacos que se ligam fortemente aos canais inativados, favorecendo a adoção desse estado, são particularmente importantes, pois prolongam o período refratário, reduzindo a frequência máxima de geração dos potenciais de ação. Esse tipo de bloqueio é chamado *uso-dependente* porque a ligação desses fármacos aumenta em função da frequência de disparo do potencial de ação, que governa a taxa pela qual os canais inativados – e, conseqüentemente, sensíveis ao fármaco – são gerados. Isso é importante no caso de alguns fármacos antiarrítmicos (Cap. 21) e antiepilépticos (Cap. 45), pois disparos de alta frequência podem ser inibidos sem afetar a excitabilidade em frequências normais. Os fármacos que bloqueiam rapidamente os canais de sódio em repouso (p. ex., anestésicos locais; Cap. 43) previnem a excitação tanto em frequências baixas quanto altas.

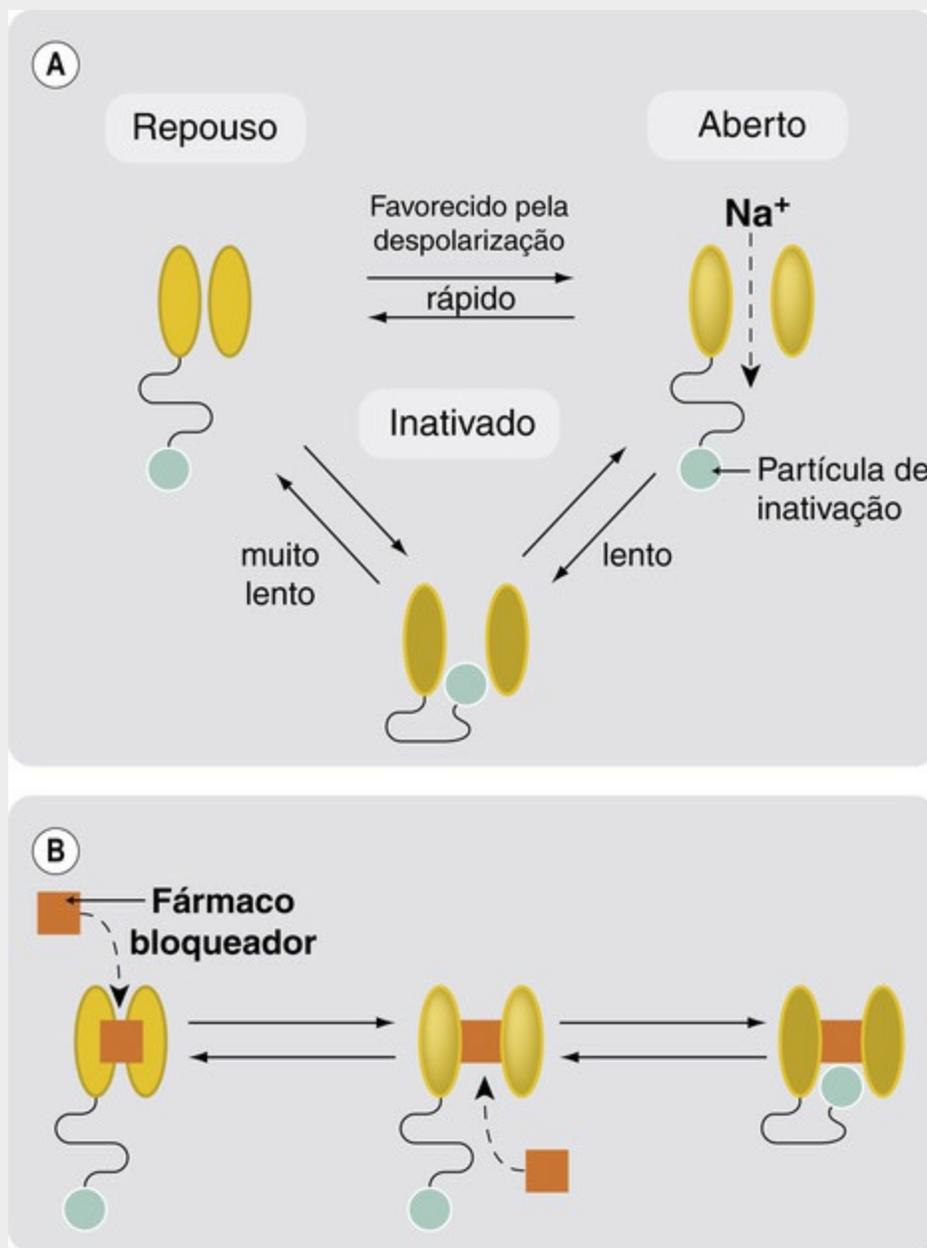


FIG. 4.8 Estados de repouso, ativado e inativado, dos canais operados por voltagem exemplificados aqui pelo canal de sódio.

[A] A despolarização da membrana causa rápida transição do estado de repouso (fechado) para o de ativação (aberto). A partícula de inativação (parte do domínio intracelular da proteína do canal) é, então, capaz de bloquear o canal. Com a despolarização prolongada, abaixo do limiar para abertura, os canais podem passar diretamente do repouso para a condição inativa sem se abrirem. **[B]** Alguns fármacos bloqueantes (como a tetrodoxina) bloqueiam o canal pelo lado de fora, como um interruptor, enquanto outros (como os fármacos anestésicos locais e antiepilépticos) entram pelo interior da célula, mostrando, com frequência, preferência por estados abertos ou inativados, afetando, assim, o comportamento cinético dos canais, com implicações em sua aplicação clínica.

Em sua maioria, os fármacos que bloqueiam os canais de sódio são catiônicos no pH fisiológico, sendo afetados pelo gradiente de voltagem através da membrana celular. Eles bloqueiam o canal pela face interna da membrana, de modo que sua ação bloqueadora é favorecida pela despolarização. Esse fenômeno, conhecido como *voltagem-dependência*, também é relevante para a ação de fármacos antiarrítmicos e antiepilépticos, porque as células responsáveis pela arritmia ou atividade convulsivante geralmente estão um pouco despolarizadas, sendo bloqueadas com mais intensidade do que as células “sadias”. Considerações semelhantes aplicam-se aos

fármacos que bloqueiam os canais de potássio ou de cálcio, mas sabemos menos sobre a importância da dependência do uso e da voltagem em relação a esses canais do que em relação aos canais de sódio.

Canais de sódio

Na maioria das células excitáveis, a corrente de entrada regenerativa que inicia o potencial de ação resulta da ativação dos canais de sódio controlados por voltagem. Os estudos iniciais de Hodgkin e Huxley com clampeamento de voltagem no axônio gigante de lula, descritos na página 55, revelaram as propriedades funcionais essenciais desses canais. Posteriormente, usou-se a ação bloqueadora e altamente seletiva da **tetrodotoxina** (TTX, Cap. 43) para marcar e purificar a proteína do canal e, subsequentemente, cloná-la. Os canais de sódio consistem numa subunidade α central e formadora de poro (ilustração na Figura 3.20) e em duas subunidades β auxiliares. Foram identificadas em mamíferos nove subunidades α ($\text{Na}_v1.1$ até $\text{Na}_v1.9$) e quatro subunidades β . As subunidades α contêm quatro domínios semelhantes, cada qual compreendendo seis hélices transmembranares (revisão por Catterall, 2000). Uma dessas hélices, a S4, contém diversos aminoácidos básicos, formando o sensor de voltagem, que se move para fora e abre o canal quando a membrana é despolarizada. Uma das alças intracelulares tem configuração para oscilar e bloquear o canal quando a S4 está deslocada, inativando o canal.

Estudos fisiológicos demonstraram que os canais de sódio do coração e do músculo esquelético diferem em vários aspectos dos canais dos neurônios. Em particular, os canais de sódio cardíacos (e também alguns neurônios sensitivos) são relativamente insensíveis à TTX, e sua cinética é mais lenta, em comparação à maioria dos canais dos neurônios. Isso é explicado pela insensibilidade relativa de algumas subunidades α ($\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$) à tetrodotoxina. Pensa-se que alterações no nível de expressão de algumas subunidades de canais de sódio estão na base da hiperexcitabilidade dos neurônios sensitivos em diferentes tipos de dor neuropática (Cap. 42).

Além dos bloqueadores de canais como a tetrodotoxina, outros compostos afetam o controle e a inativação dos canais de sódio. Por exemplo, o alcaloide vegetal veratridina e o veneno da pele de sapo batracotoxina causam ativação persistente, enquanto inúmeras toxinas provenientes de escorpiões impedem a inativação, mecanismos que aumentam a excitabilidade neuronal.

Canais de potássio

Em uma célula em repouso típica (Fig. 4.3), a membrana é seletivamente permeável ao K^+ , e o potencial de membrana (cerca de -60 mV) é relativamente positivo em relação ao potencial de equilíbrio do K^+ (cerca de -90 mV). Essa permeabilidade de repouso ocorre porque alguns canais de potássio estão abertos. Se mais canais de potássio se abrirem, ocorre hiperpolarização da membrana e, então, a célula é inibida, enquanto acontece justamente o oposto se os canais de potássio forem fechados. Além de afetarem desse modo a excitabilidade, os canais de potássio também desempenham relevante papel na

regulação da duração do potencial de ação e em seu padrão temporal de disparo; juntos, esses canais desempenham papel fundamental na regulação da função celular. Como mencionado no [Capítulo 3](#), o número e a variedade de subtipos de canais de potássio são extraordinários, indicando que a evolução foi impelida pela vantagem biológica que se alcançaria com variações sutis nas propriedades funcionais desses canais. Um resumo recente lista mais de sessenta subunidades formadoras de poros, além de outras vinte subunidades auxiliares. Trata-se de uma demonstração evolucionária impressionante, embora difícil de ser compreendida por muitos de nós. Apresentamos aqui um resumo dos principais tipos farmacologicamente importantes. Para mais detalhes e informações sobre os canais de potássio e os diversos fármacos e toxinas que os afetam, consulte [Shieh *et al.* \(2000\)](#), [Jenkinson \(2006\)](#) e [Alexander *et al.* \(2013\)](#).

▼ Os canais de potássio são divididos em três classes principais ([Tabela 4.2](#))³ cujas estruturas são mostradas na [Figura 3.20](#).

Tabela 4.2

Tipos e funções dos canais de potássio

Classificação	Subtipos funcionais ^b	Funções	Efeitos de fármacos	Comentários
Controlados por voltagem (6T, 1P)	Canais de potássio controlados por voltagem	Repolarização do potencial de ação Limita a frequência máxima de disparo	Bloqueados por tetraetilamônio e 4-aminopiridina Determinados subtipos são bloqueados pelas dendrotoxinas (do veneno da serpente mamba verde)	No coração, os subtipos incluem os canais HERG e LQT, que estão envolvidos em arritmias congênitas ou induzidas por fármacos. Outros subtipos podem estar envolvidos em formas hereditárias de epilepsia
	Canais de K ⁺ ativados pelo Ca ²⁺	Inibição após estímulos que aumentam [Ca ²⁺]	Determinados subtipos são bloqueados por apamina (do veneno da abelha) e caribdotoxina (do veneno do escorpião)	Importantes em muitos tecidos excitáveis para limitar os disparos repetitivos; presentes também nas células secretoras

Retificadores de entrada (2T, 1P)	Ativados pela proteína G	Medeiam efeitos de diversos GPCRs que causam inibição por aumento da condutância ao K ⁺	Agonistas e antagonistas dos GPCRs Alguns são bloqueados por tertiapina (do veneno de abelha)	Outros canais de K ⁺ retificadores de entrada são importantes nos rins
	Sensíveis ao ATP	Encontrados em muitas células. Os canais abrem-se quando a [ATP] está baixa, causando inibição Importante no controle da secreção de insulina	A associação de um subtipo com o receptor de sulfonilureia resulta na modulação por esses fármacos (p. ex., glibenclamida), que fecham os canais, e pelos fármacos que abrem os canais de potássio (p. ex., diazóxido, minoxidil), que relaxam o músculo liso	
Domínios (4T, 2P)	Diversos subtipos foram identificados (TWIK, TRAAK, TREK, TASK etc.)	A maioria é insensível à voltagem; alguns encontram-se abertos normalmente e contribuem para a condutância ao K ⁺ “em repouso” Modulados por GPCRs	Certos subtipos são ativados por anestésicos voláteis (p. ex., isoflurano) Não existem agentes bloqueadores seletivos Modulados pelos agonistas e antagonistas de GPCRs	A nomenclatura é enganadora, especialmente quando estes são referidos como canais de dois poros

GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*).

^aAs estruturas dos canais de potássio (Fig. 3.20) são definidas de acordo com o número de hélices transmembrana (T) e de alças formadoras de poros (P) em cada subunidade α . Os canais funcionais contêm diversas subunidades (em geral, quatro), que podem ser idênticas ou diferentes, e que geralmente estão associadas a subunidades acessórias (β).

^bForam identificadas diversas variantes moleculares em cada subtipo funcional, que, em geral, estão restritas a determinadas células e tecidos. Ainda não se sabe o significado fisiológico e farmacológico dessa heterogeneidade.

- *Canais de potássio controlados por voltagem*, os quais possuem seis hélices que atravessam a membrana, uma delas funcionando como sensor de voltagem, o que faz com que o canal se abra quando a membrana se despolariza. Nesse grupo, estão os

canais da família *shaker*, responsáveis pela maior parte das correntes de K^+ controladas por voltagem conhecidas dos eletrofisiologistas, e outros canais, como os canais de potássio ativados por Ca^{2+} , e dois subtipos que são importantes no coração, os canais HERG e LQT. Muitos desses canais são bloqueados por fármacos como **tetraetilamônio** e **4-aminopiridina**.

- *Canais de potássio retificadores de entrada*, assim chamados porque permitem que o K^+ entre com muito mais facilidade do que sai. Eles possuem duas hélices que atravessam a membrana e uma única alça formadora de poro (alça P). Esses canais são regulados pela interação com as proteínas G (Cap. 3) e medeiam os efeitos inibitórios de muitos agonistas que atuam nos receptores acoplados à proteína G. Certos tipos são importantes no coração, especialmente na regulação da duração do potencial de ação cardíaco (Cap. 21); outros são alvos das **sulfonilureias** (fármacos hipoglicemiantes que estimulam a secreção de insulina por bloqueio desses canais; Cap. 31) e relaxantes da musculatura lisa, como o **minoxidil** e o **diazóxido**, que abrem os canais (Cap. 22).
- *Canais de potássio com domínio de dois poros*, com quatro hélices e duas alças P (revisão de Goldstein *et al.*, 2001). Eles apresentam retificação de saída, exercendo forte influência repolarizadora, que se opõe a qualquer tendência de excitação. Esses canais podem contribuir para a condutância de K^+ em repouso em muitas células, mostrando-se suscetíveis à regulação através das proteínas G; determinados subtipos foram envolvidos na ação de anestésicos voláteis, como o **isoflurano** (Cap. 41).

³A terminologia dos canais de potássio é, no mínimo, confusa. Os eletrofisiologistas batizaram as correntes de K^+ de modo um tanto prosaico, com base em suas propriedades funcionais (I_{KV} , I_{KCa} , I_{KATP} , I_{KIR} etc.); os geneticistas deram nomes imaginativos aos genes, de acordo com os fenótipos associados às mutações (*shaker*, *ether-ago-go* etc.), enquanto os biólogos moleculares introduziram uma nomenclatura racional, mas de difícil memorização, baseada nas informações da sequência (KCNK, KCNQ etc., com sufixos numéricos). Quanto a nós, temos de lidar da melhor maneira possível com esse jargão de nomenclaturas esquisitas, tais como HERG (que – não se assuste – significa *Gene Humano Relacionado ao Ether-a-go-go*), TWIK, TREK e TASK.

Anormalidades hereditárias dos canais de potássio (canalopatias) contribuem para o crescente número de doenças cardíacas, neurológicas e outras. Entre elas, cita-se a *síndrome do QT longo*, associada a mutações nos canais de potássio controlados por voltagem do coração, causando episódios de parada ventricular que podem causar morte súbita. O prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos é um efeito colateral não desejado. Hoje em dia, os novos fármacos são rastreados para essa propriedade logo no início de seu processo de desenvolvimento (Cap. 60). Alguns tipos de surdez e epilepsia familiares estão associados a mutações nos canais de potássio controlados por voltagem (Ashcroft, 2000, 2006).



- As células excitáveis geram um potencial de ação do tipo “tudo ou nada” em resposta à despolarização da membrana. Isso ocorre na maioria dos neurônios e células musculares, mas também em algumas células glandulares. A base iônica e a evolução temporal da resposta variam conforme o tecido.
- A resposta regenerativa resulta de uma corrente de despolarização associada à abertura dos canais de cátions (principalmente Na^+ e Ca^{2+}) dependentes de voltagem. É encerrada por inativação desses canais, acompanhada da abertura dos canais de potássio.
- Existem muitas variantes moleculares de canais operados por voltagem, com funções específicas em diferentes tipos celulares.
- A membrana da célula “em repouso” é relativamente permeável ao K^+ , mas impermeável ao Na^+ e ao Ca^{2+} . Fármacos ou mediadores que abrem os canais de potássio reduzem a excitabilidade da membrana. Os inibidores dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} têm o mesmo efeito. O bloqueio de canais de K^+ ou a ativação dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} produzem aumento da excitabilidade.
- As células do músculo cardíaco, alguns neurônios e algumas células musculares lisas geram potenciais de ação espontâneos cujos ritmo, amplitude e frequência são afetados por fármacos que afetam a função dos canais iônicos.

Contração muscular

Os efeitos dos fármacos sobre o mecanismo contrátil do músculo liso formam a base de muitas aplicações terapêuticas, pois o músculo liso é um componente importante da maioria dos sistemas fisiológicos, incluindo os vasos sanguíneos e os tratores gastrointestinal, respiratório e urinário. Por muitas décadas, a farmacologia do músculo liso, com sua marca registrada tecnológica – o banho de órgão isolado –, manteve-se no centro do palco farmacológico, e nem o tema nem a tecnologia têm mostrado sinais de cansaço, mesmo com o palco bem mais cheio. A contratilidade do músculo cardíaco e esquelético também é alvo de importantes efeitos dos fármacos.

Apesar de o fundamento molecular básico da contração ser semelhante em cada caso, ou seja, a interação entre actina e miosina com a energia derivada do ATP é iniciada pelo aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$, existem diferenças entre esses três tipos de músculo responsáveis pelas diferentes reações a fármacos e mediadores químicos.

Essas diferenças (Fig. 4.9) envolvem (a) a conexão entre os eventos na membrana e o aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e (b) o mecanismo pelo qual o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ regula a contração.

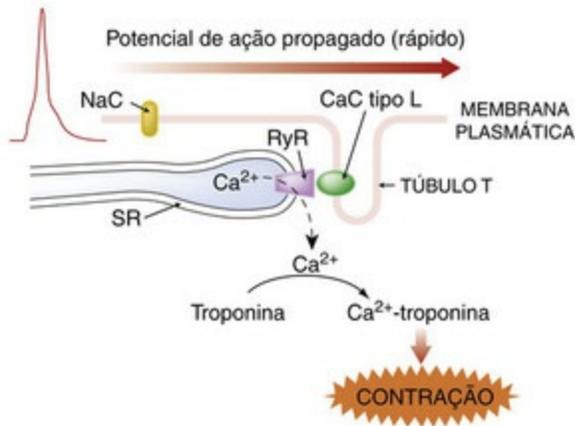
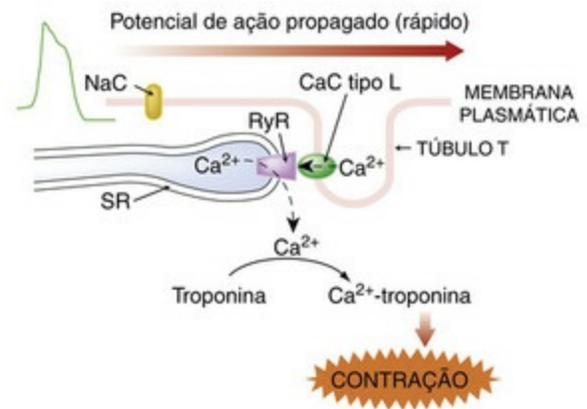
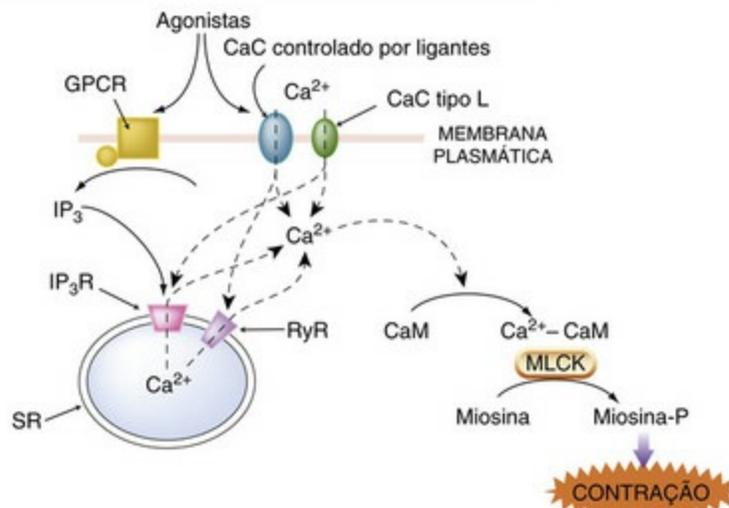
A Músculo esquelético**B Músculo cardíaco****C Músculo liso**

FIG. 4.9 Comparação do acoplamento excitação-contracção em [A] músculo estriado, [B] músculo cardíaco e [C] músculo liso.

Os músculos estriado e cardíaco diferem principalmente no mecanismo pelo qual a despolarização da membrana está acoplada à liberação de Ca^{2+} . O canal de cálcio (CaC) e o receptor de rianodina (RyR) estão posicionados muito próximos em ambos os tipos de músculo. No músculo cardíaco, a entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio controlados por voltagem inicia a liberação de Ca^{2+} por ativação dos RyRs sensíveis ao Ca^{2+} , enquanto no músculo estriado os canais de cálcio do sarcolema ativam os receptores de rianodina por uma interação física que depende de voltagem. O controle do Ca^{2+} intracelular nas células de músculo liso pode variar dependendo do tipo de músculo liso. Em termos gerais, a contracção do músculo liso é largamente dependente da liberação de Ca^{2+} dos estoques do RS mediada pelo trifosfato de inositol (IP_3), através dos receptores de IP_3 (IP_3R). A contracção do músculo liso pode ainda ser produzida pela entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio controlados por voltagem ou ligantes. O mecanismo pelo qual o Ca^{2+} ativa a contracção é diferente, operando de maneira mais lenta no músculo liso em comparação com o músculo estriado ou o cardíaco. CaC, canal de cálcio; CaM, calmodulina; GPCR, receptor acoplado à proteína G; MLCK, quinase da cadeia leve da miosina; NaC, canal de sódio controlado por voltagem; RyR, receptor de rianodina; RS, retículo sarcoplasmático.

Músculo esquelético

O músculo esquelético possui um arranjo de túbulos T transversais que se estendem da membrana plasmática para o interior da célula. O potencial de ação da membrana plasmática depende dos canais de sódio controlados por voltagem, como ocorre na maioria das células nervosas, propagando-se rapidamente de seu ponto de origem, na placa motora (Cap. 13), para o restante da fibra muscular. A membrana do túbulo-T contém canais de cálcio controlados por voltagem chamados receptores de di-hidropiridina (DHPRs),⁴ que respondem à despolarização da membrana conduzida passivamente ao longo dos túbulos T quando a membrana plasmática é invadida por um potencial de ação. Os DHPRs se situam nas extremidades, perto dos *receptores de rianodina* (RyRs; Cap. 3), da membrana do RS adjacente, e a ativação desses RyRs provoca liberação de Ca^{2+} pelo RS. O acoplamento direto entre os DHPRs dos túbulos T e os RyRs do RS (como ilustrado na Fig. 4.9) causa a abertura dos RyRs na despolarização da membrana. Em função desse vínculo, a despolarização ativa rapidamente os RyRs, liberando uma curta emissão de Ca^{2+} do RS para o sarcoplasma. O Ca^{2+} se liga à troponina, uma proteína que normalmente bloqueia a interação entre actina e miosina. Quando ocorre essa ligação, a troponina se afasta, permitindo que o mecanismo contrátil entre em ação. A liberação de Ca^{2+} é rápida e breve, e o músculo responde com um rápido “espasmo”. Esse mecanismo é relativamente rápido e direto, em comparação com o que ocorre nos músculos cardíaco e liso (descrito adiante), mostrando-se, conseqüentemente, menos suscetível à modulação farmacológica.

Músculo cardíaco

O músculo cardíaco (revisão de Bers, 2002) difere do músculo esquelético em alguns aspectos importantes. A natureza do potencial de ação cardíaco, os mecanismos iônicos responsáveis por sua ritmicidade intrínseca e os efeitos dos fármacos na frequência e no ritmo cardíacos são descritos no Capítulo 21. A configuração do potencial de ação cardíaco varia nas diversas partes do coração, mas, em geral, apresenta um “platô” que dura algumas centenas de milissegundos após a despolarização rápida inicial. Os túbulos-T no músculo cardíaco contêm canais de cálcio do tipo L, que se abrem durante esse platô, possibilitando a entrada de Ca^{2+} . Essa entrada de Ca^{2+} atua nos RyRs (um tipo molecular diferente daquele do músculo estriado) para liberar Ca^{2+} do RS (Fig. 4.9). Com pequenas diferenças, o mecanismo subsequente por meio do qual o Ca^{2+} ativa a maquinaria contrátil é o mesmo que ocorre no músculo estriado. A liberação de Ca^{2+} , induzida por Ca^{2+} através dos RyRs, pode ter papel relevante em algumas formas de arritmia cardíaca. Tem-se sugerido que os efeitos antiarrítmicos da **flecainida** e dos β -bloqueantes devem-se, em parte, à sua habilidade para reduzir essa liberação. As mutações dos RyRs estão implicadas em vários distúrbios da função dos músculos estriado e cardíaco (Priori e Napolitano, 2005).

Músculo liso

As propriedades do músculo liso variam consideravelmente nos diversos órgãos, e os

mecanismos que vinculam os eventos de membrana e a contração são correspondentemente variáveis e mais complexos do que em outros tipos de musculatura. A atividade espontânea rítmica ocorre em muitos órgãos, através de mecanismos que produzem oscilações no $[Ca^{2+}]_i$ (Berridge, 2009). O potencial de ação do músculo liso é, em geral, um acontecimento preguiçoso e vago, em comparação com o comportamento mais disciplinado dos músculos esquelético e cardíaco, propagando-se pelo tecido de forma mais lenta e imprecisa. O potencial de ação é, na maioria dos casos, gerado pelos canais de cálcio do tipo L, e não pelos canais de sódio controlados por voltagem, constituindo uma rota importante para a entrada de Ca^{2+} . Além disso, muitas células musculares lisas possuem receptores P2X, canais de cátions controlados por ligantes que permitem a entrada de Ca^{2+} ao serem ativados pelo ATP liberado pelos nervos autônomos (Cap. 12). As células musculares lisas também armazenam Ca^{2+} no RE, de onde pode ser liberado quando o IP_3R é ativado (Cap. 3). O IP_3 é gerado pela ativação de diversos tipos de receptores acoplados à proteína G. Assim, em contraste com os músculos esquelético e cardíaco, a liberação de Ca^{2+} e a contração podem ocorrer no músculo liso quando tais receptores são ativados, sem, necessariamente, envolver a despolarização e a entrada de Ca^{2+} através da membrana plasmática. Os RyRs também estão presentes em muitas células de músculo liso, e a liberação de Ca^{2+} induzida por cálcio através destes canais pode ter papel relevante na geração de contração muscular (Fig. 4.9) ou no acoplamento dos canais de K^+ ativados por cálcio à membrana plasmática, para regular o potencial de membrana e, desse modo, a entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio controlados por voltagem (Fig. 4.10).

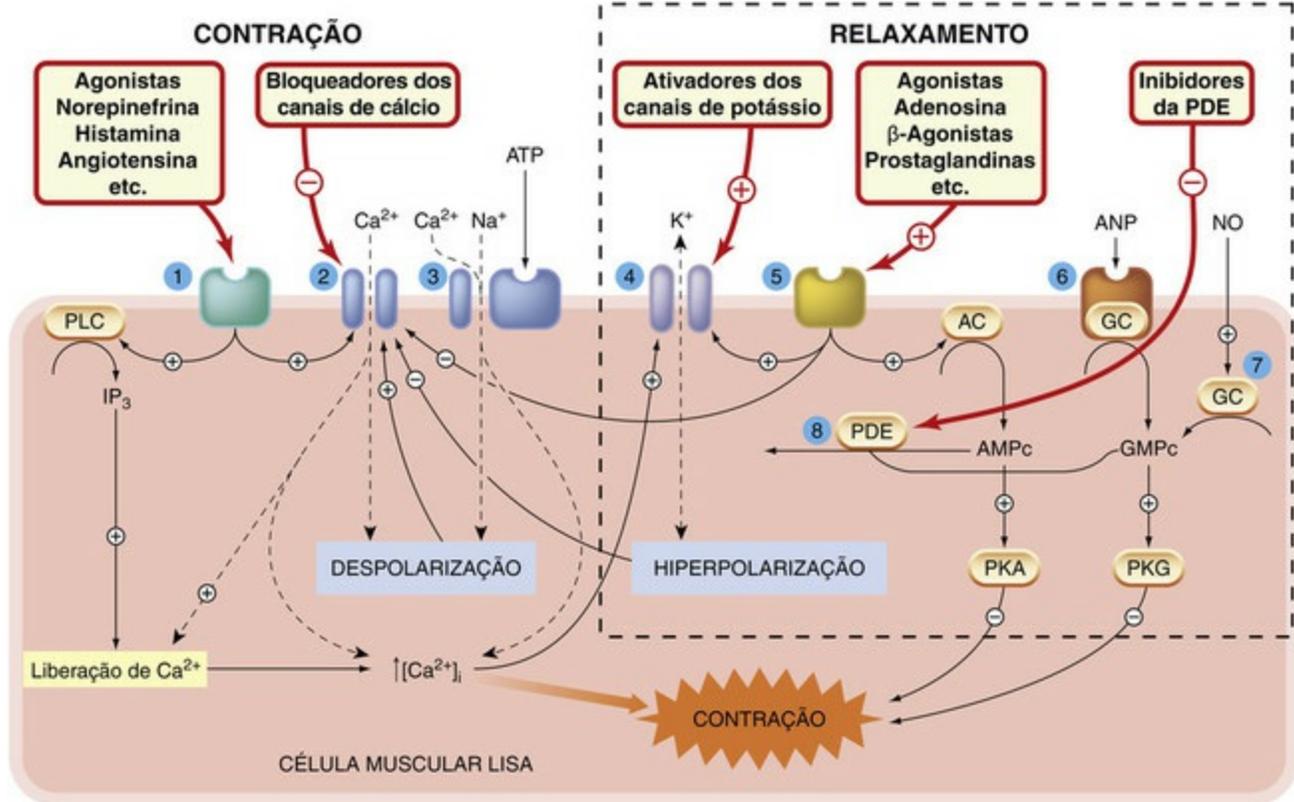


FIG. 4.10 Mecanismos que controlam a contração e o relaxamento do músculo liso.

1. Receptores acoplados à proteína G para os agonistas excitatórios, que regulam principalmente a formação de trifosfato de inositol e a função do canal de cálcio. 2. Canais de cálcio operados por voltagem. 3. Canais de cationes controlados por ligantes (o receptor P2X para o ATP é o principal exemplo). 4. Canais de potássio. 5. Receptores acoplados à proteína G para agentes inibitórios que regulam principalmente a formação de AMPc e a função dos canais de potássio e cálcio. 6. Receptor para o peptídeo natriurético atrial (ANP, do inglês *atrial natriuretic peptide*) ligado diretamente à guanilil ciclase (GC). 7. Guanilil ciclase solúvel, ativada por óxido nítrico (NO). 8. Fosfodiesterase (PDE), a principal via de inativação de AMPc e GMPC. AC, adenilil ciclase; PKA, proteína quinase A; PKG, proteína quinase G; PLC, fosfolipase C.

O mecanismo contrátil do músculo liso é ativado quando a *cadeia leve da miosina* sofre fosforilação, soltando-a dos filamentos de actina. Essa fosforilação é catalisada por uma quinase, a *quinase da cadeia leve da miosina* (MLCK, do inglês *miosin light chain kinase*), que é ativada quando se liga à Ca^{2+} -calmodulina (Fig. 4.9). Uma segunda enzima, a *fosfatase de miosina*, reverte a fosforilação, causando relaxamento. Assim, a MLCK e a fosfatase da miosina têm efeitos que se contrabalançam, promovendo contração e relaxamento, respectivamente. As duas enzimas são reguladas por nucleotídeos cíclicos (AMPc e GMPC; Cap. 3), e muitos fármacos que causam contração ou relaxamento do músculo liso mediado pelos receptores acoplados à proteína G ou através dos receptores ligados à guanilil ciclase atuam dessa forma. A Figura 4.10 apresenta um resumo dos principais mecanismos pelos quais os fármacos controlam a contração do músculo liso. A complexidade desses mecanismos de controle e interações explica por que os farmacologistas têm estado fascinados por tanto tempo pelo músculo liso. Muitos fármacos usados no âmbito terapêutico atuam causando contração ou relaxamento do músculo liso, especialmente aqueles que afetam os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrointestinal, como será visto em outros capítulos, nos quais são apresentados detalhes de fármacos específicos e seus efeitos fisiológicos.



Contração muscular

- A contração muscular ocorre em resposta ao aumento de $[Ca^{2+}]_i$.
- No músculo esquelético, a despolarização causa rápida liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS); no músculo cardíaco, o Ca^{2+} entra através de canais controlados por voltagem, e essa entrada inicial desencadeia a liberação adicional do RS; no músculo liso, o sinal de Ca^{2+} se deve, em parte, à entrada do Ca^{2+} e, em parte, à liberação do íon do RS mediada pelo trifosfato de inositol (IP_3).
- No músculo liso, a contração pode ocorrer sem potenciais de ação, por exemplo, quando um agonista nos receptores acoplados à proteína G leva à formação de IP_3 .
- A ativação do mecanismo contrátil do músculo liso envolve a fosforilação da cadeia leve da miosina, mecanismo regulado por uma variedade de sistemas de segundos mensageiros.

Liberação de mediadores químicos

Boa parte da farmacologia se baseia na interferência com os mediadores químicos do próprio organismo, especialmente os neurotransmissores, hormônios e mediadores inflamatórios. Aqui discutiremos alguns dos mecanismos comuns envolvidos na liberação de tais mediadores, e não será surpresa descobrir que o Ca^{2+} desempenha papel muito importante. Fármacos e outros agentes que afetam os diversos mecanismos de controle que regulam o $[Ca^{2+}]_i$ também afetam a liberação de mediadores, sendo esse fato responsável por muitos dos efeitos fisiológicos produzidos.

Os mediadores químicos que são liberados das células pertencem a dois grupos principais (Fig. 4.11):

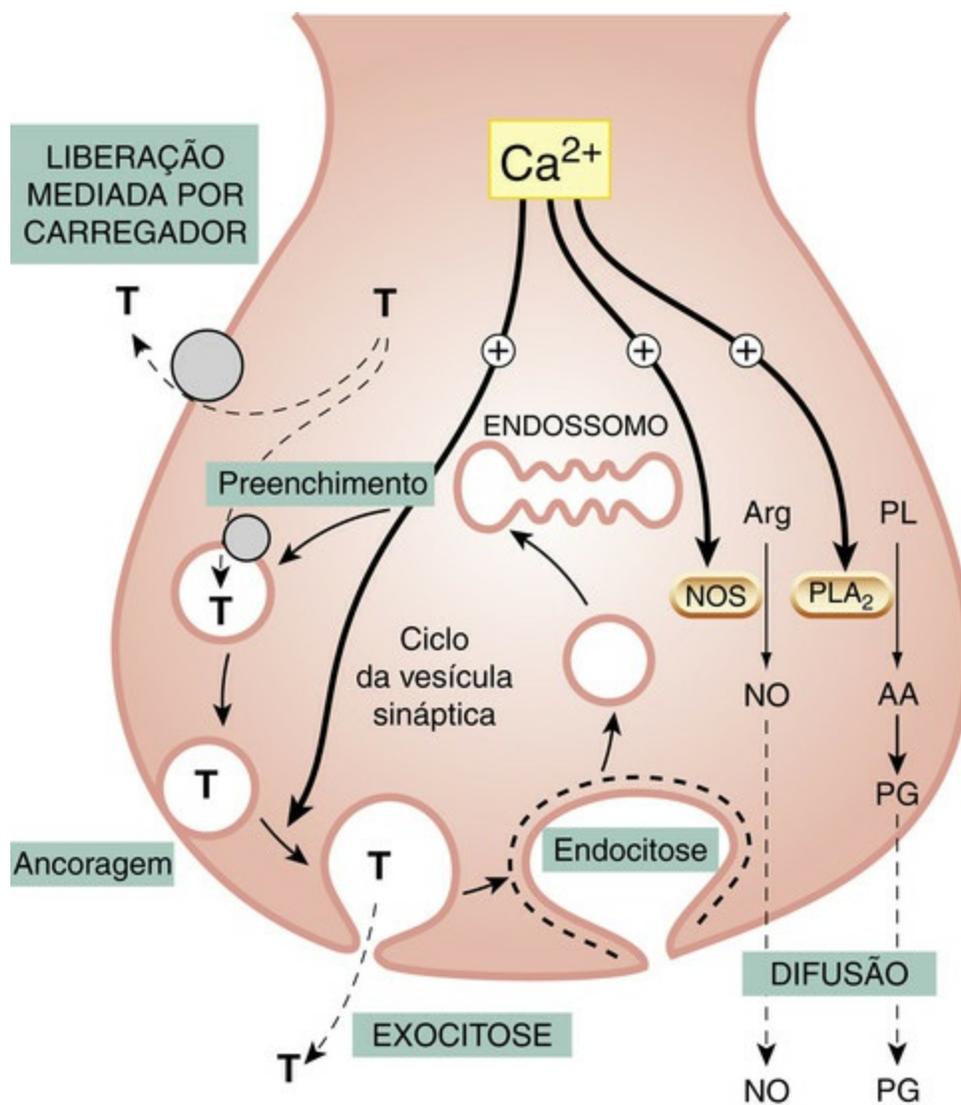


FIG. 4.11 Papel da exocitose, transporte mediado por carregadores e difusão na liberação de mediadores.

O principal mecanismo de liberação dos mediadores monoaminados e peptídicos é a exocitose mediada pelo Ca^{2+} , mas também ocorre liberação do citosol mediada por carregador. T representa um transmissor amina típico, como norepinefrina ou 5-hidroxitriptamina. O óxido nítrico (NO) e as prostaglandinas (PGs) são liberados por difusão assim que são formados, a partir da arginina (Arg) e do ácido araquidônico (AA), respectivamente, pela ação de enzimas ativadas pelo Ca^{2+} , a sintase do óxido nítrico (NOS) e a fosfolipase A_2 (PLA_2) (mais detalhes nos [Caps. 17](#) e [20](#)).

- Mediadores que são pré-formados e armazenados em vesículas – algumas vezes chamadas de grânulos de armazenamento – das quais são liberados por *exocitose*. Esse grande grupo engloba todos os neurotransmissores e neuromoduladores convencionais ([Caps. 12](#) e [36](#)) e muitos hormônios. Também inclui proteínas secretadas, como as citocinas ([Cap. 17](#)), e vários fatores de crescimento ([Cap. 18](#)).
- Mediadores produzidos em função da demanda e que são liberados através de difusão ou de transportadores presentes na membrana.⁵ Esse grupo inclui o óxido nítrico ([Cap. 20](#)) e muitos mediadores lipídicos (p. ex., prostanoides; [Cap. 17](#)), e endocanabinoides ([Cap. 19](#)), os quais são liberados da célula pós-sináptica para atuar de forma retrógrada nos terminais nervosos.

Os íons cálcio desempenham papel essencial em ambos os casos, pois uma elevação no $[\text{Ca}^{2+}]_i$ inicia a exocitose e também é o principal ativador das enzimas responsáveis pela

síntese dos mediadores difusíveis.

Além dos mediadores que são liberados pelas células, alguns são formados a partir de precursores no plasma, e dois exemplos importantes são as *cininas* (Cap. 18) e a *angiotensina* (Cap. 22), peptídeos produzidos pela clivagem das proteínas circulantes.

Exocitose

A exocitose, que ocorre em resposta ao aumento do $[Ca^{2+}]_i$, é o principal mecanismo de liberação de transmissores (Fig. 4.11) nos sistemas nervosos periférico e central, assim como nas células endócrinas e nos mastócitos. A secreção de enzimas e outras proteínas pelas glândulas exócrinas e gastrointestinais e pelas células endoteliais é feita de maneira semelhante. A exocitose (Burgoyne e Morgan, 2002) envolve a fusão entre a membrana das vesículas sinápticas e a superfície interna da membrana plasmática. As vesículas estão preenchidas com transmissores armazenados, e a liberação é feita em “pacotes” definidos, ou *quanta*, cada qual representando o conteúdo de uma única vesícula. As primeiras evidências desse processo vieram do trabalho de Katz e colaboradores na década de 1950, que registraram “potenciais miniaturas de placa terminal” espontâneos em junção neuromuscular de sapo e mostraram que cada um resultava da liberação espontânea do “pacote” de um transmissor, a acetilcolina. Também mostraram que a liberação provocada pela estimulação do nervo ocorria pela liberação sincrônica de várias centenas de *quanta*, sendo altamente dependente da presença de Ca^{2+} na solução do banho. Estudos de microscopia eletrônica forneceram evidências inequívocas de que os *quanta* representavam as vesículas liberando seu conteúdo por exocitose. De acordo com essa técnica, o tecido era rapidamente congelado durante a liberação do transmissor, mostrando as vesículas em processo de extrusão. Além disso, métodos distintos de medição eletrofisiológica mostraram que a capacitância da membrana (refletindo a área da membrana pré-sináptica) aumentava progressivamente com a fusão de cada vesícula, retornando gradualmente ao normal à medida que a membrana da vesícula era recuperada da superfície. Também existem evidências bioquímicas mostrando que, além do transmissor, outros constituintes das vesículas são liberados ao mesmo tempo.

▼ Nos terminais nervosos especializados para transmissão sináptica rápida, o Ca^{2+} entra por canais de cálcio controlados por voltagem, especialmente dos tipos N e P/Q (Tabela 4.1), e as vesículas sinápticas “ancoram” em zonas ativas – regiões especializadas da membrana pré-sináptica nas quais ocorre a exocitose, situadas nas proximidades dos canais de cálcio relevantes e em zonas ricas dos receptores da membrana pós-sináptica. Em locais em que a velocidade não é tão crítica, o Ca^{2+} pode ser originário de estoques intracelulares, e a organização espacial das zonas ativas não é tão bem definida. É comum que células secretoras, incluindo os neurônios, liberem mais de um mediador (p. ex., um transmissor “rápido”, como o glutamato, e um transmissor “lento”, como um neuropeptídeo) de diferentes conjuntos de vesículas (Cap. 12). As vesículas contendo transmissores rápidos se situam junto às zonas ativas, enquanto aquelas que contêm transmissores lentos estão mais distantes. Graças à

organização espacial compacta, a liberação do transmissor rápido ocorre assim que os canais de cálcio próximos se abrem, antes que o Ca^{2+} tenha a chance de se difundir através do terminal, enquanto a liberação do transmissor lento requer uma difusão mais ampla de Ca^{2+} . Como resultado, a liberação de transmissores rápidos ocorre a cada impulso, mesmo em baixas frequências de estimulação, enquanto a liberação de transmissores lentos só ocorre em resposta às altas frequências de estimulação. Em consequência, a taxa de liberação de ambos depende criticamente da frequência e do padrão de disparo do neurônio pré-sináptico (Fig. 4.12). Em células não excitáveis (p. ex., a maioria das glândulas exócrinas e endócrinas), o mecanismo lento predomina, sendo ativado principalmente pela liberação de Ca^{2+} dos estoques intracelulares.

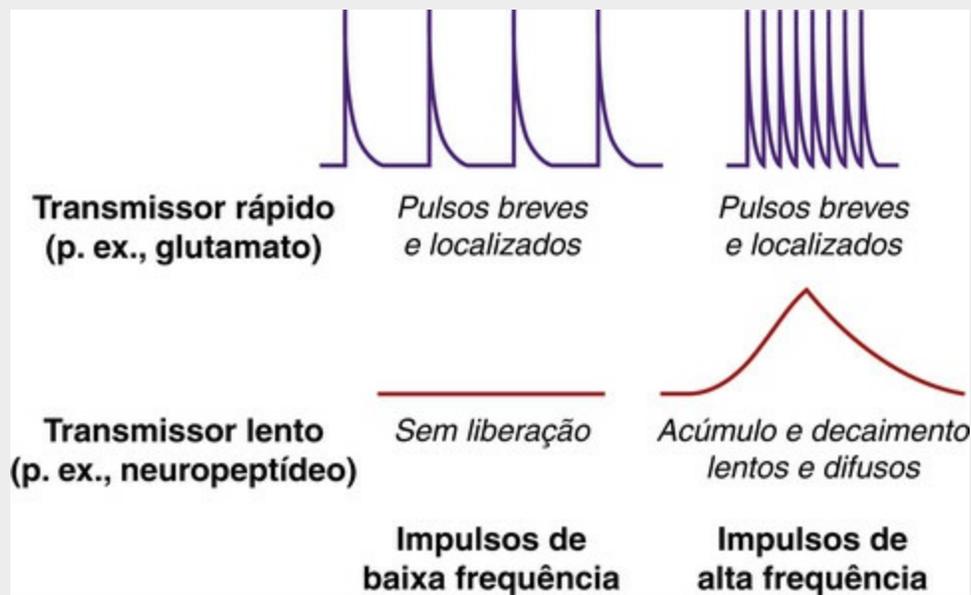


FIG. 4.12 A liberação de transmissores “rápidos” e “lentos” depende da evolução temporal e da frequência.

Os transmissores rápidos (p. ex., glutamato) são armazenados em vesículas sinápticas “ancoradas” próximas a canais de cálcio operados por voltagem na membrana do terminal nervoso, sendo liberados em pequenas emissões quando a membrana é despolarizada (p. ex., por um potencial de ação). Os transmissores lentos (p. ex., neuropeptídeos) são armazenados em vesículas distantes da membrana. Sua liberação é mais lenta porque elas precisam, em primeiro lugar, migrar para a membrana, o que só ocorre quando o nível de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é suficiente.

O cálcio causa exocitose ao se associar à *sinaptotagmina*, uma proteína ligada à vesícula, favorecendo a associação entre uma segunda proteína ligada à vesícula, a *sinaptobrevina*, e uma proteína correlata, a *sinaptotaxina*, na superfície interna da membrana plasmática. Essa associação faz com que a membrana da vesícula entre em íntima aposição com a membrana plasmática, causando a fusão de ambas. Esse grupo de proteínas, conhecido como SNAREs, é fundamental para a exocitose.

Após a exocitose, a vesícula vazia⁶ é recapturada por endocitose, retornando ao interior do terminal, onde se funde com a membrana endossômica maior. Do endossomo, “brotam” novas vesículas, que captam o transmissor do citosol através de proteínas transportadoras específicas e ancoram novamente na membrana pré-sináptica. Essa sequência, que, tipicamente, leva vários minutos, é controlada por

diversas proteínas de trânsito associadas à membrana plasmática e às vesículas, assim como por proteínas do citosol. Mais detalhes sobre exocitose e reciclagem de vesículas podem ser encontrados em [Nestler *et al.* \(2008\)](#) e [Südhof \(2004\)](#). Por enquanto, existem poucos fármacos que afetam a liberação dos transmissores através da interação com as proteínas sinápticas, apesar de as neurotoxinas botulínicas ([Cap. 13](#)) produzirem seus efeitos por clivagem proteolítica das proteínas SNARE.

⁶O conteúdo das vesículas nem sempre é integralmente liberado. As vesículas podem fundir-se transitoriamente com a membrana celular, liberando apenas parte de seu conteúdo ([Burgoyne e Morgan, 2002](#)) antes de se desconectarem (chamada exocitose do tipo *kiss-and-run*).

Mecanismos de liberação não vesicular

Se esse cenário claro e organizado de pacotes de transmissores prontos e esperando para, obedientemente, se abrirem e liberarem seu interior para fora da célula em resposta a uma pequena emissão de Ca^{2+} pareceu bom demais para ser verdade, esteja certo de que o quadro não é assim tão simples. A acetilcolina, a norepinefrina e outros mediadores podem escapar dos terminais nervosos a partir do compartimento citosólico, independentemente da fusão das vesículas, usando transportadores na membrana plasmática ([Fig. 4.11](#)). Fármacos, como as anfetaminas, que liberam aminas de terminais nervosos centrais e periféricos ([Caps. 14 e 39](#)) deslocam a amina endógena de suas vesículas de armazenamento para o citosol, de onde escapa através do transportador de monoaminas localizado na membrana plasmática, um mecanismo que não depende de Ca^{2+} .

O óxido nítrico ([Cap. 20](#)) e os metabólitos do ácido araquidônico (p. ex., as prostaglandinas; [Cap. 17](#)) são dois exemplos importantes de mediadores que são liberados do citosol por difusão através da membrana ou por extrusão mediada por carregadores, e não por exocitose. Os mediadores não são armazenados, escapando da célula assim que são sintetizados. Em ambos os casos, a enzima de síntese é ativada pelo Ca^{2+} , e o controle da taxa de síntese a cada momento depende do $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Esse tipo de liberação é necessariamente mais lento do que o mecanismo clássico de exocitose, mas, no caso do óxido nítrico, rápido o suficiente para se comportar como um verdadeiro transmissor ([Fig. 12.5 e Cap. 20](#)).

Transporte epitelial de íons

Os epitélios secretores de líquidos compreendem epitélios em túbulo renal, glândulas salivares, trato gastrointestinal e vias aéreas. Em cada caso, as células epiteliais estão dispostas em camadas que separam o compartimento interno (perfundido por sangue) da luz externa, para o qual, ou do qual, a secreção flui. A secreção de fluidos envolve dois mecanismos principais que, em geral, coexistem na mesma célula e interagem entre si. [Greger \(2000\)](#) e [Ashcroft \(2000\)](#) fornecem dados mais detalhados. Ambos os mecanismos

(Fig. 4.13) estão envolvidos no transporte de Na^+ e de Cl^- , respectivamente.

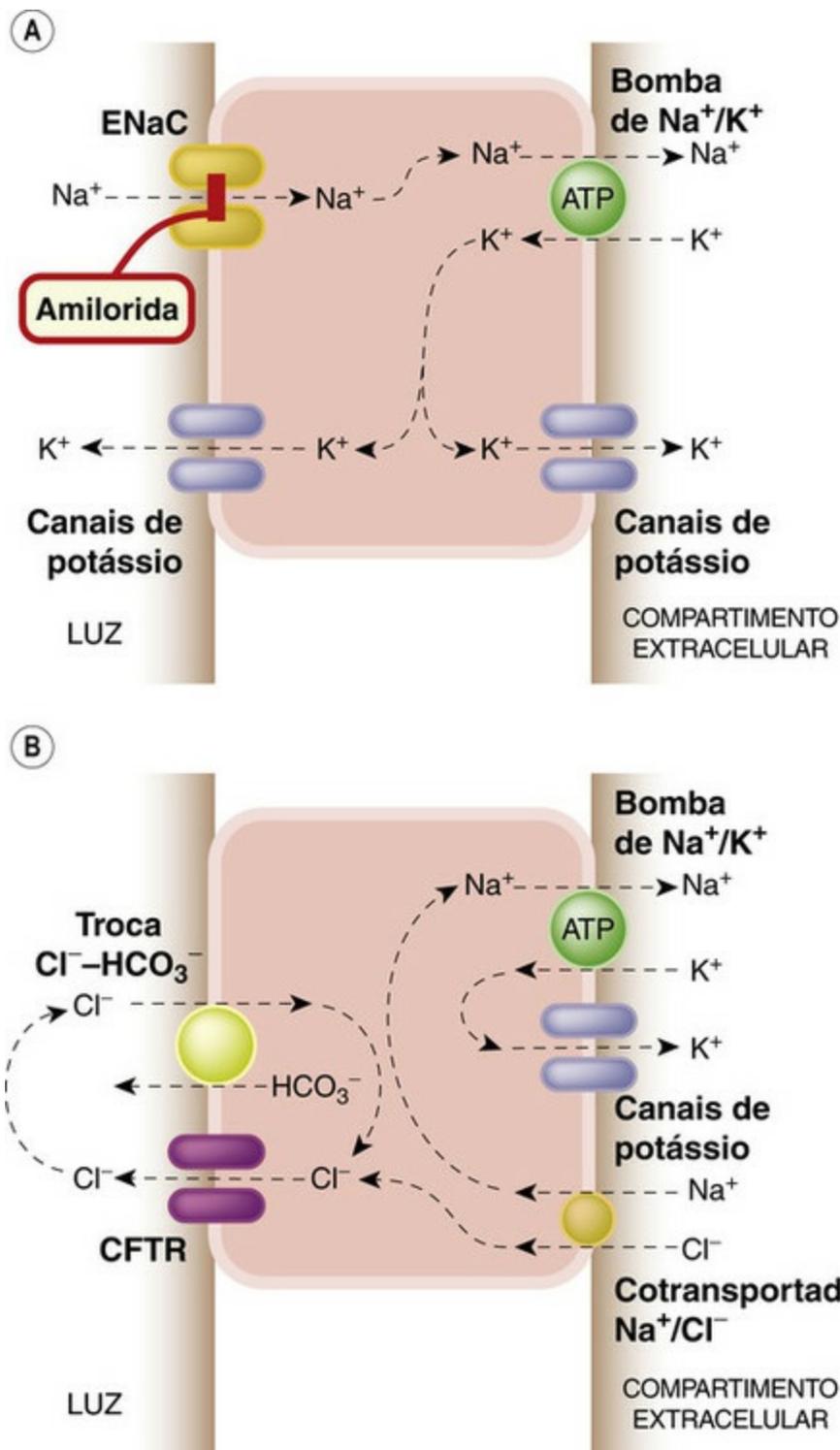


FIG. 4.13 Mecanismos generalizados de transporte epitelial de íons.

Esses mecanismos são importantes nos túbulos renais (consulte o [Capítulo 29](#) para obter mais detalhes) e também em muitas outras situações, como nos tratos gastrointestinal e respiratório. O mecanismo exato pode variar de tecido para tecido, dependendo da expressão e da localização do canal e da bomba. **[A]** Transporte de sódio. Um tipo especial de canal de sódio epitelial (ENaC) controla a entrada de Na^+ na célula, a partir da superfície luminal, sendo o Na^+ bombeado ativamente para fora através da superfície apical da célula pela bomba de troca Na^+/K^+ . O K^+ se move passivamente através dos canais de potássio. **[B]** Transporte de cloreto. O Cl^- sai da célula através de um canal especial na membrana, o regulador da condutância transmembrana da fibrose cística CFTR, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, depois de entrar na célula através da superfície apical pelo cotransportador Na^+/Cl^- , ou através da superfície luminal pelo cotransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

No caso do transporte de Na^+ , ocorre secreção porque o Na^+ entra passivamente por

uma extremidade da célula e é bombeado ativamente na outra extremidade, e a água o segue passivamente. Uma classe de canais de sódio epiteliais (ENaCs, do inglês *Epithelial Sodium Channels*) altamente regulados, que permitem a entrada do Na^+ , é de suma importância para o processo.



Liberação de mediadores

- A maioria dos mediadores químicos é armazenada em vesículas e liberada por exocitose. Alguns são sintetizados em função da demanda e liberados por difusão ou através de carregadores presentes na membrana.
- A exocitose ocorre em resposta a um aumento no $[\text{Ca}^{2+}]_i$ resultante da interação mediada pelo Ca^{2+} entre proteínas da vesícula sináptica e da membrana plasmática, fazendo com que as membranas se fundam.
- Após liberar seu conteúdo, as vesículas são recicladas e novamente preenchidas com transmissor.
- Muitas células secretoras contêm mais de um tipo de vesícula, preenchidas com diferentes mediadores e secretadas de forma independente.
- Os mediadores armazenados (p. ex., neurotransmissores) podem ser liberados diretamente do citosol, independentemente do Ca^{2+} e da exocitose, por fármacos que interagem com os mecanismos de transporte da membrana.
- Mediadores que não são armazenados, como prostanoídes e óxido nítrico, são liberados através do aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$, que ativa as enzimas responsáveis por sua síntese.

Os canais epiteliais de sódio (De la Rosa *et al.*, 2000) estão amplamente expressos, não apenas nas células epiteliais, mas também em neurônios e outras células excitáveis, onde sua função é, em grande parte, desconhecida. Eles são regulados principalmente pela **aldosterona**, um hormônio produzido pelo córtex suprarrenal que aumenta a reabsorção de Na^+ pelos rins (Cap. 29). A aldosterona, como outros hormônios esteroides, age regulando a expressão gênica (Cap. 3), causando aumento na expressão de EnaC e, assim, acentuando a taxa de transporte de Na^+ e de fluidos. Os ENaCs são bloqueados seletivamente por certos diuréticos, em especial a **amilorida** (Cap. 29), um composto amplamente utilizado para estudar o funcionamento dos ENaCs em outras situações.

O transporte de cloreto é particularmente importante nas vias aéreas e no trato gastrointestinal. Nas vias aéreas, é essencial para a secreção de líquido, enquanto no cólon é responsável pela reabsorção de fluido, e a diferença está na disposição dos diversos transportadores e canais em relação à polaridade das células. O diagrama simplificado da Figura 4.13B representa a situação encontrada no pâncreas, onde a secreção depende do transporte de Cl^- . A molécula-chave no transporte de Cl^- é o *regulador da condutância transmembrana da fibrose cística* (CFTR, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; Hwang e Sheppard, 1999), assim chamado porque os

estudos iniciais sobre a fibrose cística, uma doença hereditária, mostraram que se devia a uma deficiência na condutância de Cl^- na membrana das células epiteliais secretoras, e descobriu-se que o gene CFTR, identificado através de laboriosos estudos de ligação genética e isolado em 1989, codifica um canal de íon condutor de Cl^- . Ocorrem consequências fisiológicas graves decorrentes da deficiência na secreção, especialmente nas vias aéreas, mas também em outros sistemas, como as glândulas sudoríparas e o pâncreas. Estudos de patologias associadas a mutações no gene CFTR revelaram muito sobre os mecanismos moleculares que envolvem o transporte de Cl^- , mas ainda não houve avanço terapêutico significativo. Por enquanto, não existem fármacos terapêuticos que interajam especificamente com os CFTRs.

Tanto o transporte de Na^+ quanto o de Cl^- são regulados por mensageiros intracelulares, principalmente o Ca^{2+} e o AMPc, em que este último exerce seus efeitos ativando quinases proteicas e causando a fosforilação de canais e transportadores. O próprio CFTR é ativado pelo AMPc. No trato gastrointestinal, o aumento na formação de AMPc acentua a taxa de secreção de fluido, um efeito que provoca diarreia profusa da infecção colérica (Cap. 3) e também condições inflamatórias em que a formação de prostaglandinas está aumentada (Cap. 17). A ativação dos receptores acoplados à proteína G, que causam a liberação de Ca^{2+} , também estimula a secreção, possivelmente pela ativação do CFTR. Outros capítulos deste livro dão muitos exemplos de fármacos que afetam a secreção epitelial por meio da ativação ou do bloqueio de receptores acoplados à proteína G.



Transporte epitelial de íons

- Muitos epitélios (p. ex., túbulos renais, glândulas exócrinas e vias aéreas) são especializados para o transporte de íons específicos.
- Esse tipo de transporte depende de uma classe especial de canais de sódio epiteliais (ENaCs, do inglês *epithelial sodium channels*), que permite a entrada de Na^+ na célula em uma superfície, acoplada à extrusão ativa de Na^+ , ou troca por outro íon, na superfície oposta.
- O transporte de ânions depende de um canal de cloreto específico (regulador da condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR]), cujas mutações são responsáveis pela fibrose cística.
- A atividade dos canais, bombas e transportadores de troca é regulada por diversos segundos mensageiros e receptores nucleares, que controlam o transporte de íons de maneiras específicas.

Referências e leitura complementar

Referências gerais

Alexander, S. P.H., Benson, H. E., Faccenda, E., et al. The Concise Guide to Pharmacology 2013/2014. *Br. J. Pharmacol.*. 2013; 170(8):1449–1896. [Special Issue]. (*Contém breve descrição de uma série de canais iônicos e dos fármacos que interagem com estes*)

Berridge, M.J., 2012. *Cell Signalling Biology*. Portland Press. doi:10.1042/csb0001002. (*E-book gratuito disponível online em www.cellsignallingbiology.org; um recurso regularmente atualizado e em formato bastante legível, que cobre vários aspectos da sinalização celular*)

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., Hudspeth, A. J. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill; 2013. (*Livro de neurociências, excelente e bem-escrito*)

Katz, B. *Nerve, Muscle and Synapse*. New York: McGraw Hill; 1966. (*Registro clássico dos experimentos eletrofisiológicos pioneiros que estabeleceram as bases das funções nervosa e muscular*)

Nestler, E. J., Hyman, S. E., Malenka, R. C. *Molecular Neuropharmacology*, second ed., New York: McGraw-Hill, 2008. (*Livro excelente e moderno*)

Segundos mensageiros e regulação do cálcio

Berridge, M. J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.*. 2009; 1793:933–940. (*Registro claro e atualizado sobre os mecanismos e a versatilidade da sinalização de cálcio*)

Berridge, M. J., Bootman, M. D., Roderick, H. L. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*. 2003; 4:517–529.

Clapham, D. E. Calcium signalling. *Cell*. 2007; 131:1047–1056. (*Artigo curto de revisão excelente, bem-ilustrado e claro – recomendado.*)

Fliegert, R., Gasser, A., Guse, A. H. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers. *Biochem. Soc. Trans.*. 2007; 35:109–114. (*Resumo sobre o papel dos segundos mensageiros cADPR e NAADP*)

Mikoshiha, K. IP₃ receptor/Ca²⁺ channel: from discovery to new signaling concepts. *J. Neurochem.*. 2007; 102:1426–1446. (*Registro interessante da descoberta do receptor de IP₃ e de sua função*)

Morgan, A. J., Platt, F. M., Lloyd-Evans, E., Galione, A. Molecular mechanisms of endolysosomal Ca²⁺ signalling in health and disease. *Biochem. J.*. 2011; 439:349–374.

Excitação e canais iônicos

Ashcroft, F. M. *Ion Channels and Disease*. San Diego: Academic Press; 2000. (*Um livro muito útil que descreve a fisiologia dos diferentes tipos de canais iônicos, relacionando-a à sua estrutura molecular; o livro enfatiza a importância das “canalpatias”, defeitos genéticos nos canais associados a doenças*)

Ashcroft, F. M. From molecule to malady. *Nature*. 2006; 440:440–447. (*Resumo breve e atual sobre a importância das canalpatias*)

Catterall, W. A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000; 26:13–25. (*Artigo de revisão útil*)

De la Rosa, D. A., Canessa, C. M., Fyfe, G. K., Zhang, P. Structure and regulation of amiloride-sensitive sodium channels. *Annu. Rev. Physiol.*. 2000; 62:573–594. (*Revisão geral da natureza e da função dos canais de sódio “epiteliais”*)

Goldstein, S. A.N., Bockenhauer, D., Zilberberg, N. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nat. Rev. Neurosci.*. 2001; 2:175–184. (*Revisão dessa importante classe de canais de potássio*)

Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sunderland: Sinauer Associates; 2001. (Registro detalhado e claro dos princípios básicos dos canais iônicos, com ênfase para suas propriedades biofísicas)

Jenkinson, D. H. Potassium channels – multiplicity and challenges. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147(Suppl.):63–71. (Artigo curto e útil sobre os muitos tipos de canal de K⁺)

Shieh, C.-C., Coghlan, M., Sullivan, J. P., Gopalakrishnan, M. Potassium channels: molecular defects, diseases and therapeutic opportunities. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52:557–593. (Revisão abrangente da fisiopatologia e da farmacologia dos canais de potássio)

Contração muscular

Berridge, M. J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J. Physiol.* 2008; 586:5047–5061. (Excelente artigo de revisão descrevendo os diferentes mecanismos através dos quais os sinais de cálcio controlam a atividade nos diferentes tipos de músculo liso – complexo, porém claro)

Bers, D. M. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415:198–205. (Artigo de revisão curto e bem-ilustrado)

Priori, S. G., Napolitano, C. Cardiac and skeletal muscle disorders caused by mutations in the intracellular Ca²⁺ release channels. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:2033–2038. (Discute as mutações de RyR em diferentes doenças hereditárias)

Van Petegem, F. Ryanodine receptors: structure and function. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(31):31624–31632.

Secreção e exocitose

Burgoyne, R. D., Morgan, A. Secretory granule exocytosis. *Physiol. Rev.* 2002; 83:581–632. (Revisão abrangente da maquinaria molecular responsável pela exocitose secretora)

Greger, R. The role of CFTR in the colon. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62:467–491. (Resumo útil das informações sobre o CFTR e a secreção epitelial. É mais geral do que o título sugere)

Hwang, T.-C., Sheppard, D. N. Molecular pharmacology of the CFTR channel. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20:448–453. (Descrição de métodos que visam encontrar fármacos terapêuticos que alterem a função do canal CFTR)

Südhof, T. C. The synaptic vesicle cycle. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27:509–547. (Resume os avanços recentes na compreensão da liberação de vesículas em nível molecular)

¹P e Q são tão semelhantes que, em geral, são considerados em conjunto. A terminologia é menos do que poética: o L significa de longa duração; T, transitório; N, nem de longa duração nem transitório. No entanto, P significa Purkinge – esse tipo de canal foi observado inicialmente em células Purkinge do cerebelo. A sequência alfabética foi seguida (omitindo-se a letra O), de modo que os descobertos posteriormente foram chamados de Q e R.

²Clapham (2007) compara essas bombas a Sísifo, encarregado de empurrar uma pedra para cima de uma montanha (também consumindo ATP, sem dúvida), apenas para que ela rolasse montanha abaixo novamente.

⁴Embora essa seja, para todos os efeitos, apenas uma forma do canal cálcio tipo L, o termo receptor hidropiridino (DHPR) é usado para indicar que eles não são idênticos aos canais do tipo L nos neurônios e no músculo cardíaco.

⁵Também pode ocorrer liberação, mediada por carreadores, de neurotransmissores armazenados em vesículas, mas esta é quantitativamente menos significativa do que a exocitose (Cap. 13).

Proliferação, apoptose, reparo e regeneração celular

Considerações gerais

Aproximadamente dez bilhões de células são produzidas diariamente através de divisão celular, e isso deve ser contrabalanceado através da eliminação de um número semelhante de células pelo organismo, de forma ordenada. Este capítulo explica como isso ocorre. Discutimos a vida e a morte das células – o processo de replicação, proliferação, apoptose, reparo e regeneração, bem como a forma como se relacionam com as ações dos fármacos. Começamos com a replicação celular. Explicamos como a divisão celular é causada pela estimulação dos fatores de crescimento e, a seguir, consideramos a interação dessas células com a matriz extracelular que, posteriormente, regula a proliferação. Descrevemos o fenômeno crucial da apoptose (uma série de eventos programados que culminam com a morte celular), delineando as alterações pelas quais passa uma célula que se prepara para morrer, e as vias intracelulares que levam à sua morte. Explicamos como esses processos estão relacionados com o reparo do tecido lesado e a possibilidade de sua regeneração, e se existe margem para a modulação desse processo com o uso de novos fármacos.

Proliferação celular

A proliferação celular é, sem dúvida, um evento biológico fundamental. Está envolvida em muitos processos fisiológicos e patológicos, incluindo crescimento, cura, reparo, hipertrofia, hiperplasia e desenvolvimento de tumores. A *angiogênese* (desenvolvimento de novos vasos sanguíneos) acompanha necessariamente muitos desses processos, pois as células necessitam de oxigênio para sobreviver.

As células em proliferação passam pelo que se denomina *ciclo celular*, durante o qual a célula replica todos os seus componentes e, então, se divide em duas células-filhas idênticas. O processo é rigidamente regulado através das vias de sinalização, incluindo receptores tirosina quinases ou receptores ligados a quinases, e a cascata de proteína quinase ativada por mitógenos (MAP quinase; [Cap. 3](#)). Em todos esses casos, as vias culminam na transcrição de genes que controlam o ciclo celular.

Ciclo celular

Em um indivíduo adulto, poucas células se dividem repetidas vezes, pois a maioria permanece em uma fase quiescente fora do ciclo celular, a fase denominada G_0 (Fig. 5.1). Algumas células, como os neurônios e as células da musculatura esquelética, passam todo o tempo de vida na fase G_0 , enquanto outras, como as células da medula óssea e as do trato gastrointestinal, se dividem diariamente.

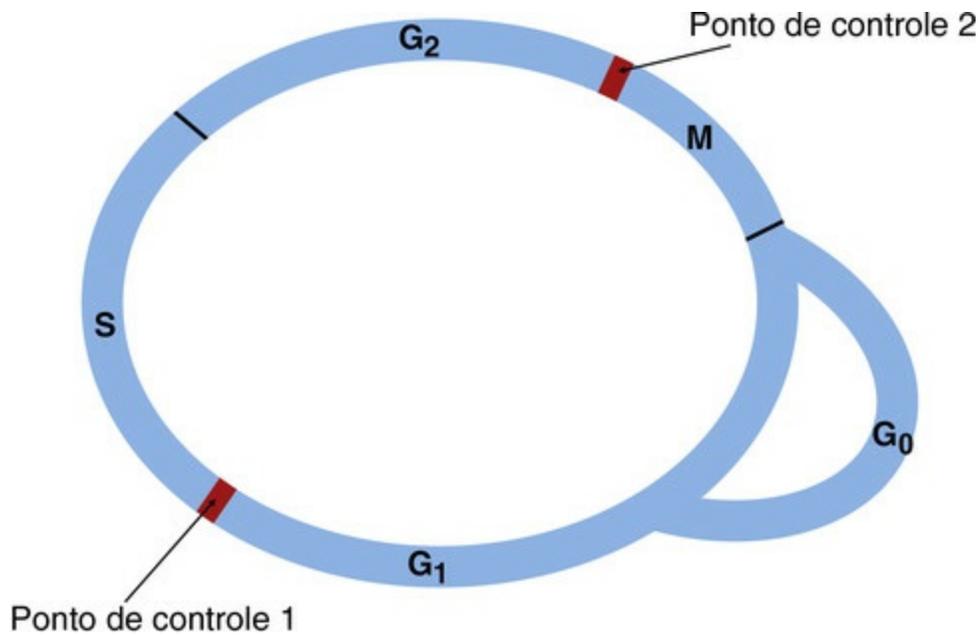


FIG. 5.1 Principais fases do ciclo celular das células em divisão.

O ciclo celular é uma série de fases em sequência (Fig. 5.1). São elas:

- G_1 : preparação para a síntese de DNA;
- S: síntese do DNA e duplicação do cromossomo;
- G_2 : preparação para a divisão;
- M: mitose, divisão em duas células-filhas.

Em células que se encontram continuamente em divisão, as fases G_1 , S e G_2 compreendem a *interfase* – a fase entre uma mitose e a próxima.

A divisão celular requer o controle temporal dos eventos críticos: fase S e fase M. A entrada em cada uma dessas fases é rigidamente regulada em *check points* ou “pontos de controle” (pontos de restrição) no início das fases S e M. Um dano no DNA provoca a interrupção do ciclo em qualquer uma dessas duas fases, e a integridade desse processo é crítica para a manutenção da estabilidade genética. O fracasso na interrupção do ciclo celular nesses pontos de controle, quando esta seria apropriada, é uma característica do câncer.

As células quiescentes entram na fase G_1 após a exposição a mediadores químicos, estando alguns associados a uma lesão. Por exemplo, um ferimento pode estimular uma célula quiescente da pele a se dividir e, assim, reparar a lesão. O impulso para uma célula entrar no ciclo celular (*i. e.*, sair de G_0 para G_1) pode ser a atuação dos *fatores de crescimento* em receptores próprios, embora a ação de outros ligantes em receptores acoplados a proteínas G (Cap. 3) também possa iniciar o processo.

Os fatores de crescimento estimulam a produção de reguladores positivos do ciclo celular, os quais, por sua vez, controlam as alterações necessárias à divisão celular, estimulando a produção de reguladores negativos, que contrabalanceiam os reguladores positivos. A manutenção das quantidades normais de células nos tecidos e órgãos exige equilíbrio entre os sinais regulatórios positivos e negativos. A *apoptose*¹ também controla o número de células.

Reguladores positivos do ciclo celular

O ciclo tem início quando um fator de crescimento atua em uma célula quiescente, levando-a a se dividir. Os fatores de crescimento estimulam a produção de duas famílias de proteínas, as *ciclina*s e as serina/treonina quinases, chamadas *quinases dependentes de ciclina* (cdks, do inglês *cyclin-dependent kinases*), que são codificadas pelos genes de *resposta tardia*. As cdks fosforilam sequencialmente diversas proteínas – ativando algumas e inibindo outras –, de modo a coordenar a progressão da célula ao longo do ciclo.

Cada cdk permanece inativa e precisa ligar-se a uma ciclina antes de poder fosforilar a(s) sua(s) proteína(s)-alvo. Após o evento de fosforilação, a ciclina é degradada (Fig. 5.2) pelo *sistema ubiquitina/protease*. Aqui, várias enzimas adicionam sequencialmente pequenas moléculas de ubiquitina à ciclina. O polímero de ubiquitina resultante atua como uma “etiqueta de endereçamento”, que direciona a ciclina para o *proteossomo*, onde ocorre sua degradação.

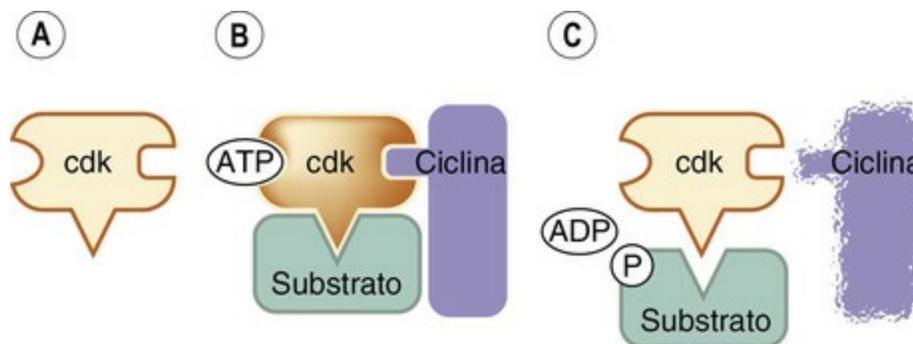
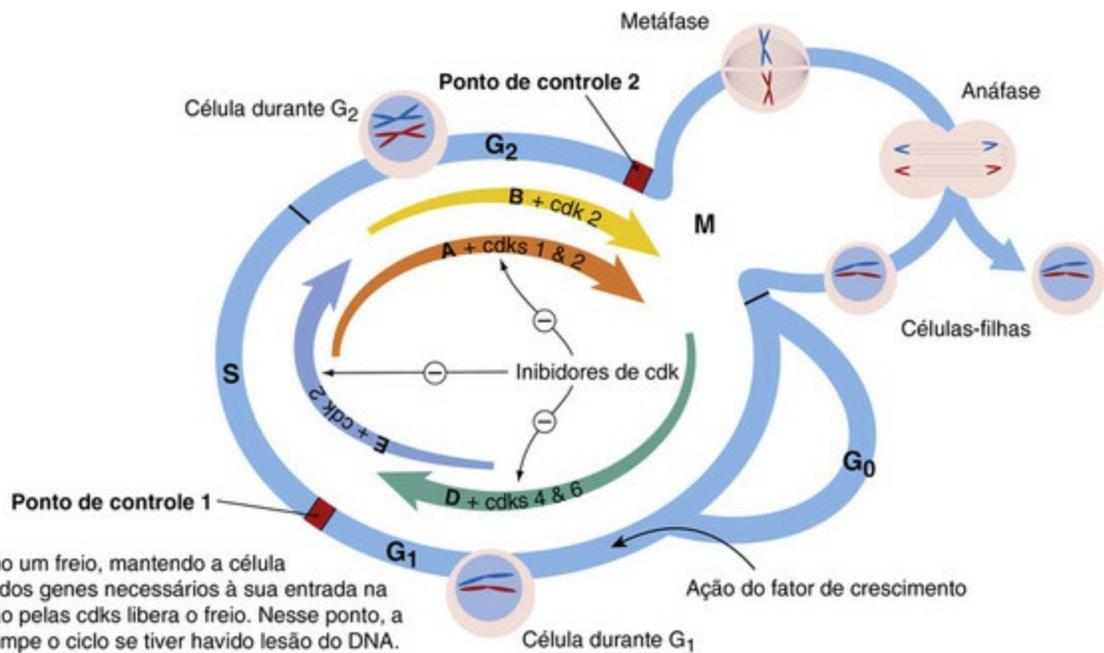


FIG. 5.2 Representação esquemática da ativação de uma quinase ciclina-dependente (*cyclin-dependent kinase, cdk*).

[A] Uma cdk inativa. [B] A cdk inativa é ativada por sua ligação a uma ciclina; agora, ela pode fosforilar um substrato proteico específico (p. ex., uma enzima). [C] Após o evento da fosforilação, a ciclina é degradada.

Existem oito grupos principais de ciclina. De acordo com o “modelo clássico” do ciclo celular (Satayanarayana e Kaldis, 2009), aquelas que são importantes ao controle do ciclo celular são as ciclina A, B, D e E. Cada ciclina provoca ativação e está associada a uma cdk específica. A ciclina A ativa as cdks 1 e 2; a ciclina B ativa a cdk 1; a ciclina D, por sua vez, ativa as cdks 4 e 6; e a ciclina E ativa a cdk 2. A precisão temporal de cada etapa é essencial, e muitas proteínas do ciclo são degradadas após terem exercido suas funções. A Figura 5.3 esquematiza as ações dos complexos ciclina/cdk no ciclo celular.



A Rb atua aqui como um freio, mantendo a célula em G1 por inibição dos genes necessários à sua entrada na fase S; a fosforilação pelas cdk libera o freio. Nesse ponto, a proteína p53 interrompe o ciclo se tiver havido lesão do DNA.

FIG. 5.3 Diagrama esquemático do ciclo celular, mostrando o papel dos complexos ciclinas/quinasas dependentes de ciclinas.

Os processos delineados no ciclo ocorrem no interior de uma célula, tal como ilustrado na [Figura 5.4](#). A célula quiescente (na fase G_0), quando estimulada a se dividir pelos fatores de crescimento, é levada à fase G_1 e se prepara para a síntese de DNA. A progressão através do ciclo é determinada pela ação sequencial dos complexos ciclina/cdk – aqui representados pelas setas coloridas, nas quais estão indicados os nomes das ciclinas relevantes: D, E, A e B. As cdk (quinases ciclina-dependentes) aparecem próximo às ciclinas relevantes. A espessura de cada seta representa a intensidade de ação da cdk naquele ponto do ciclo. A atividade das cdk é regulada pelos inibidores de cdk. Em caso de lesão do DNA, os produtos do gene supressor de tumor p53 interrompem o ciclo no ponto de controle 1, permitindo o reparo. Se a tentativa de reparo falhar, a apoptose ([Fig. 5.5](#)) será iniciada. O estado dos cromossomos é mostrado esquematicamente em cada fase G – em G_1 na forma de par único, e em G_2 como duplicados, formando duas cromátides-filhas.

Algumas alterações que ocorrem durante a mitose (metáfase, anáfase) são mostradas em um círculo subsidiário. Após a divisão mitótica, as células-filhas podem entrar ou na fase G_1 ou na fase G_0 . Rb, gene do retinoblastoma.

A atividade desses complexos ciclina/cdk é modulada negativamente em algum dos dois pontos de controle. Em células G_0 quiescentes, a ciclina D encontra-se presente em baixas concentrações, e uma proteína regulatória importante – a *proteína Rb*² – está hipofosforilada. Isso interrompe o ciclo celular no ponto de controle 1, através da inibição da expressão de diferentes proteínas críticas para a progressão do ciclo celular. A proteína Rb executa essa função através da ligação aos fatores de transcrição, os quais controlam a expressão de genes que codificam proteínas essenciais à replicação do DNA na fase S, como as ciclinas E e A, a DNA polimerase, a timidina quinase e a di-hidrofolato redutase.

A ação do fator de crescimento em uma célula em G_0 impulsiona seu ingresso na fase G_1 , preparando a célula para a fase S. A concentração de ciclina D aumenta e o complexo ciclina D/cdk fosforila, ativando as proteínas necessárias à replicação do DNA.

No meio da fase G_1 , o complexo ciclina D/cdk fosforila a proteína Rb, liberando um fator de transcrição que ativa os genes que codificam os componentes essenciais à próxima fase do ciclo – a síntese de DNA. A ação do complexo ciclina E/cdk é necessária

para a transição da fase G_1 para a fase S, ou seja, após o ponto de controle 1.

Uma vez na fase S, os processos que tiveram início não podem ser revertidos, e a célula é obrigada a fazer a replicação do DNA e a mitose. Os complexos ciclina E/cdk e ciclina A/cdk regulam o progresso ao longo da fase S, fosforilando e, portanto, ativando proteínas/enzimas envolvidas na síntese do DNA.

Na fase G_2 , a célula, que agora tem o dobro dos cromossomos, produz os RNAs mensageiros e as proteínas necessárias para duplicar todos os outros componentes celulares que se destinam às duas células-filhas.

Os complexos ciclina A/cdk e ciclina B/cdk estão ativos na fase G_2 e são necessários para que a célula entre na fase M, ou seja, para passar do ponto de controle 2. A presença do complexo ciclina B/cdk no núcleo é necessária para que o processo de mitose tenha início.

A **mitose** ocorre em quatro estágios:

- *Prófase*. Os cromossomos duplicados (que, neste momento, formam uma massa emaranhada no núcleo) se condensam, cada um, nesse momento, consistindo em duas cromátides-filhas (o cromossomo original e uma cópia). Estas, então, são liberadas no citoplasma à medida que a membrana nuclear vai-se desintegrando.
- *Metáfase*. Os cromossomos alinham-se no equador da célula (Fig. 5.3).
- *Anáfase*. Um dispositivo citoesquelético especializado, o aparelho mitótico, captura os cromossomos e os conduz a polos opostos da célula em divisão (Fig. 5.3).
- *Telófase*. Forma-se uma membrana nuclear em torno de cada conjunto de cromossomos. Finalmente, o citoplasma se divide entre as duas células-filhas em formação. Nesse momento, cada célula-filha se encontrará na fase G_0 , e aí permanecerá a menos que seja estimulada a entrar na fase G_1 , como anteriormente descrito.

Durante a metáfase, os complexos de ciclinas A e B fosforilam proteínas do citoesqueleto, histonas nucleares e possivelmente componentes do fuso (os microtúbulos pelos quais as cromátides são tracionadas durante a metáfase).

Reguladores negativos do ciclo celular

Um dos principais reguladores negativos é a proteína Rb, que interrompe o ciclo celular enquanto está hipofosforilada.

Os inibidores das cdks também funcionam como reguladores negativos, sendo o ponto de controle 1 seu principal ponto de atuação. Existem duas famílias conhecidas de inibidores: a família CIP (*cdk inhibitory proteins*, proteínas inibidoras de cdks, também denominadas KIP [*kinase inhibitory proteins*], proteínas inibidoras de quinases) – proteínas p21, p27 e p57 – e a família Ink (*inhibitors of kinases*, inibidores de quinases) – proteínas p16, p19 e p15.

A proteína p21 é um bom exemplo do papel de um inibidor de ciclina/cdk. A proteína p21 é controlada pelo gene *p53* – um regulador negativo particularmente importante que tem relevância na carcinogênese –, que opera no ponto de controle 1.

Inibição do ciclo celular no ponto de controle 1

O gene *p53* foi denominado “guardião do genoma”. Esse gene codifica a proteína p53, um fator de transcrição encontrado apenas em baixas concentrações nas células sadias normais. No entanto, quando ocorre lesão do DNA, a proteína acumula-se e ativa a transcrição de diversos genes, um dos quais codifica a proteína p21. Essa proteína inativa os complexos ciclina/cdk, impedindo, assim, a fosforilação da proteína Rb, o que implica que o ciclo fica detido no ponto de controle 1. Isso permite o reparo do DNA. Caso o reparo seja realizado com sucesso, o ponto de controle 1 é transposto e o ciclo prossegue, com ingresso na fase S. Se o reparo não for bem-sucedido, o gene *p53* desencadeia a apoptose, ou seja, o suicídio celular.

Inibição do ciclo celular no ponto de controle 2

Uma lesão no DNA pode provocar interrupção do ciclo no ponto de controle 2, porém os mecanismos envolvidos não estão bem elucidados. Um dos fatores envolvidos parece ser a inibição do acúmulo do complexo ciclina B/cdk no núcleo. Para mais detalhes sobre o controle do ciclo celular, veja o item sobre *MicroRNAs* e [Swanton \(2004\)](#).

Interações entre células, fatores de crescimento e matriz extracelular

A proliferação celular é regulada por um arranjo de interações entre os fatores de crescimento, células, matriz extracelular (MEC), e as metaloproteínases da matriz (MPMs). A MEC é secretada pelas células e fornece uma trama de sustentação. Também influencia profundamente o comportamento das células pela sinalização através das integrinas celulares. A expressão da matriz pelas células é regulada por fatores de crescimento e citocinas ([Verrecchia e Mauviel, 2007](#); [Jäverläinen et al., 2009](#)). A atividade de alguns fatores de crescimento é, por sua vez, determinada pela matriz, uma vez que eles são sequestrados por componentes da matriz e liberados por proteases (p. ex., MPMs) secretadas pelas células.

Uma parte fundamental desses processos é a ação dos fatores de crescimento atuando por meio de receptores de tirosina quinases ou receptores acoplados a quinases ([Cap. 3](#)). Exemplos importantes incluem *fator de crescimento de fibroblastos* (FGF), *fator de crescimento epidérmico* (EGF), *fator de crescimento dependente de plaquetas* (PDGF), *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF) e *fator transformador de crescimento* (TGF- β).



Ciclo celular

- O termo *ciclo celular* se refere à sequência de eventos na célula quando esta se prepara para a divisão. O estado quiescente ou de repouso é denominado G_0 .
 - A ação do fator de crescimento estimula a célula em G_0 a entrar no ciclo.
 - As fases do ciclo celular são:
 - G_1 : preparo para a síntese do DNA
 - S: síntese do DNA
 - G_2 : preparo para a divisão

– mitose: divisão em duas células-filhas.

- Na fase G_0 , uma proteína hipofosforilada, codificada pelo gene *Rb*, detém o ciclo através de inibição da expressão dos fatores críticos necessários à replicação do DNA.
- O progresso do ciclo é controlado por quinases específicas (quinases dependentes de ciclinas; cdk), que são ativadas por ligação a proteínas específicas denominadas ciclinas.
- As quatro ciclinas principais, D, E, A e B, em conjunto com seu complexo cdk, comandam o ciclo; o complexo ciclina D/ckd também libera a inibição mediada pela proteína Rb.

Existem inibidores proteicos do cdk na célula. A proteína p21 é particularmente importante; esta é expressa quando a lesão do DNA desencadeia a transcrição do gene *p53* e interrompe o ciclo no ponto de controle 1.

Os principais componentes da matriz extracelular são:

- Elementos formadores de fibras, como, por exemplo, *espécies de colágeno* (as principais proteínas da matriz) e *elastina*.
- Elementos não formadores de fibra, como, por exemplo, proteoglicanos, glicoproteínas e proteínas de adesão como a *fibronectina*. Os proteoglicanos desempenham papel relevante na regulação do crescimento, em parte funcionando como um reservatório de fatores de crescimento sequestrados. Outros proteoglicanos estão associados à superfície celular, onde ligam as células à matriz. As proteínas de adesão ligam os diversos elementos à matriz e também estabelecem ligações entre as células e a matriz através de integrinas da superfície celular.

Outras proteínas na MEC são as *trombospondinas* e a *osteopontina*, que são elementos não estruturais, embora modulem as interações célula-matriz e os processos de reparo. A produção dos componentes da MEC é regulada pelos fatores de crescimento, principalmente o TGF- β .

▼ A MEC é um alvo para a ação de fármacos. Foram relatados efeitos benéficos e efeitos adversos. Assim, os glicocorticoides reduzem a síntese de colágeno na inflamação crônica, e os inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) podem modificar os processos fibróticos através de uma provável ação sobre o TGF- β . As estatinas podem diminuir a fibrose por inibição da produção do fator de crescimento do tecido conjuntivo induzido por angiotensina (Rupérez *et al.*, 2007) e reduzem a expressão de MPMs. Isso pode contribuir para seu efeito sobre as doenças cardiovasculares (Tousoulis *et al.*, 2012). Os efeitos adversos de alguns fármacos atribuídos a algum efeito na MEC incluem osteoporose e adelgaçamento da pele causado pelos glicocorticoides (discutidos por Järveläinen *et al.*, 2009). A MEC também é um importante alvo na busca por novos fármacos que regulem a reparação dos tecidos.

Papel das integrinas

▼ As integrinas são receptores transmembrana associados a quinases (Cap. 3) que contêm subunidades α e β . A interação com os elementos da MEC (p. ex., fibronectina) desencadeia várias respostas celulares, como, por exemplo, rearranjo do citoesqueleto (não discutido aqui) e correção da função dos fatores de crescimento.

A sinalização intracelular, tanto pelos receptores dos fatores de crescimento quanto pelas integrinas, é importante para a proliferação celular ótima (Fig. 5.4). Após a estimulação pelas integrinas, uma proteína adaptadora e uma enzima (*quinase de adesão focal*) ativam a cascata de quinases que engloba a via de sinalização dos fatores de crescimento. Existe extensa inter-relação entre a via das integrinas e a via dos fatores de crescimento (Streuli e Akhtar, 2009). A autofosforilação dos receptores de fatores de crescimento (Cap. 3) é reforçada pela ativação das integrinas. A adesão à matriz extracelular mediada por integrinas (Fig. 5.4) suprime as concentrações dos inibidores de cdk, fazendo-se necessária para a expressão das ciclinas A e D e, portanto, para a progressão do ciclo celular. Além disso, a ativação das integrinas inibe a apoptose (a seguir), facilitando ainda mais a ação do fator de crescimento (revisões por Gahmberg *et al.*, 2009; e Barczyk *et al.*, 2010).

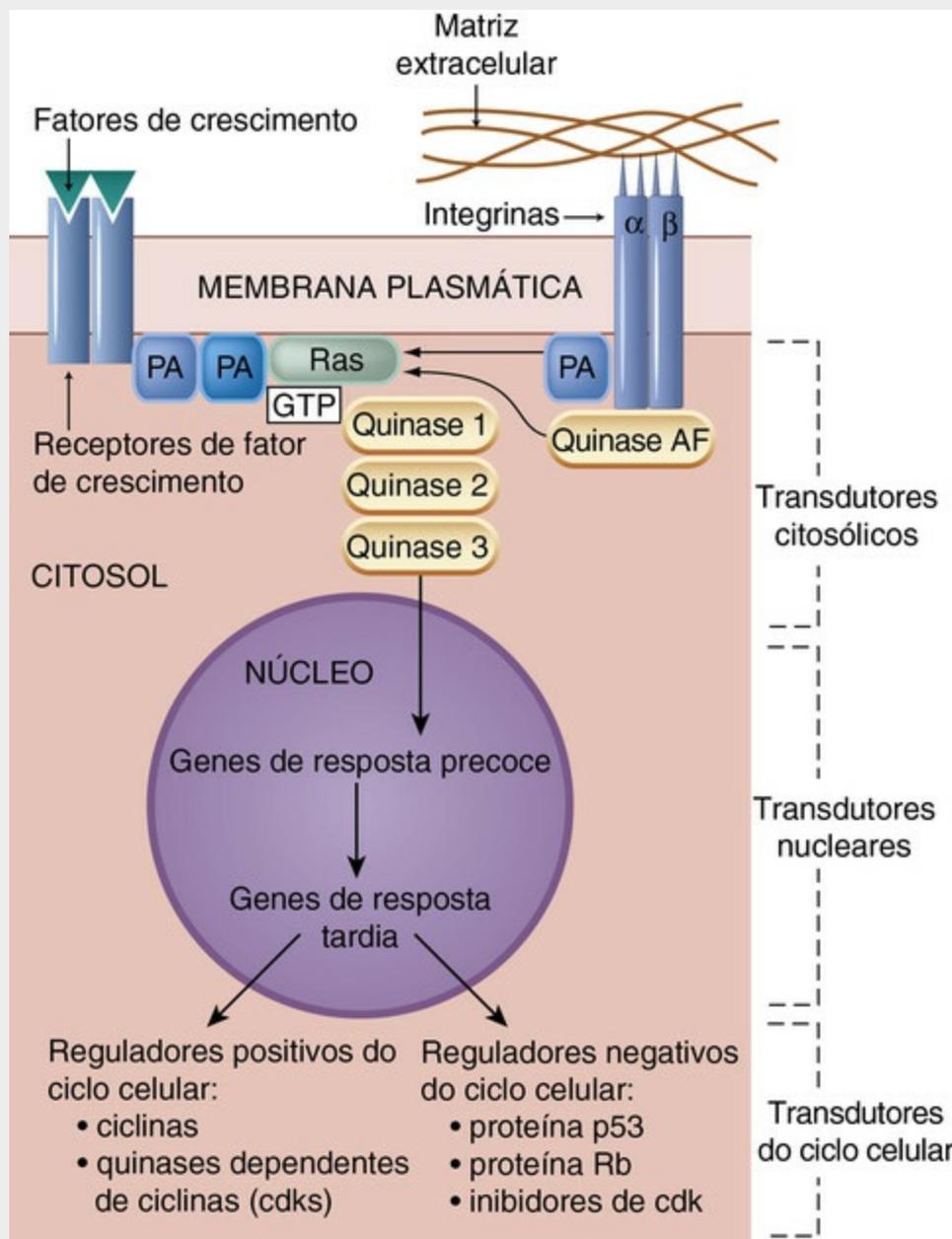


FIG. 5.4 Diagrama simplificado do efeito dos fatores de crescimento em uma célula em G_0 .

O efeito global da ação dos fatores de crescimento é a geração dos transdutores do ciclo celular. Uma célula como ilustrada nesta figura entra na fase G_1 do ciclo celular. A maior parte dos receptores de fatores de crescimento integra uma tirosina quinase (Fig. 3.17). Esses receptores dimerizam-se e, então, cada um fosforila os resíduos de tirosina do outro. Os transdutores citosólicos iniciais incluem proteínas que se ligam aos resíduos de tirosina fosforilados. O efeito ótimo requer a cooperação da ação das integrinas. As integrinas (que possuem subunidades α e β) conectam a matriz extracelular às vias de sinalização intracelulares e também ao citoesqueleto da célula (não mostrado aqui). Receptores acoplados à proteína G também podem estimular a proliferação celular, pois suas vias intracelulares podem conectar-se à cascata Ras/quinase (não mostrada aqui). PA, proteína adaptadora; quinase AF, quinase de adesão focal; Rb, proteína retinoblastoma.

Alguns anticorpos monoclonais são direcionados para as integrinas, incluindo o **natalizumabe**, utilizado no tratamento da esclerose múltipla, e o **abciximabe**, um antitrombótico (Cap. 24).

Papel das metaloproteinases da matriz

▼ A degradação da MEC pelas metaloproteinasas é necessária ao crescimento, ao reparo e à remodelação dos tecidos. Quando os fatores de crescimento estimulam uma célula a entrar no ciclo celular, também estimulam a secreção de metaloproteinasas (como os precursores inativos), as quais esculpem a matriz, produzindo as alterações locais necessárias para acomodar o aumento do número de células. Por sua vez, as metaloproteinasas liberam fatores de crescimento da MEC, em alguns casos (p. ex., interleucina [IL]-1 β) processando-os da forma precursora para a forma ativa. A ação dessas enzimas é regulada pelos TIMPS (*tissue inhibitors of metalloproteinases*, inibidores teciduais de metaloproteinasas), que também são secretados pelas células locais.

Além de sua função fisiológica, as metaloproteinasas estão envolvidas na destruição tecidual que ocorre em várias doenças, como artrite reumatoide, osteoartrite, periodontite, degeneração macular e reestenose do miocárdio. Também desempenham papel crítico no crescimento, invasão e metástase dos tumores (Skiles *et al.*, 2004; Clark *et al.*, 2008; Marastoni *et al.*, 2008). Por essa razão, muitos esforços foram feitos no desenvolvimento de inibidores sintéticos de MPMs para o tratamento de câncer e de problemas inflamatórios; porém, até o momento, os ensaios clínicos revelaram eficácia limitada e efeitos adversos significativos (Fingleton, 2008). A **doxiciclina**, um antibiótico, também inibe as MPMs, e está sendo utilizada experimentalmente com esse propósito.

Angiogênese

A angiogênese, que, em geral, acompanha a proliferação celular, é a formação de novos capilares a partir de pequenos vasos sanguíneos preexistentes, sem os quais os novos tecidos, incluindo os tumores, não podem crescer. Estímulos angiogênicos incluem citocinas e diversos fatores de crescimento, principalmente o *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF). A sequência de eventos na angiogênese é a seguinte:

1. A membrana basal é degradada localmente por proteases.
2. As células endoteliais migram para fora, formando um “botão”.
3. Seguindo as células líderes, outras células endoteliais proliferam sob a influência do VEGF.
4. Há depósito de material de matriz em torno do novo capilar.



Interações entre células, fatores de crescimento e matriz

- A célula secreta os componentes da matriz extracelular (MEC) e permanece envolta nesse tecido.
- A MEC influencia o crescimento e o comportamento das células. Esta também atua como reservatório dos fatores de crescimento.
- As integrinas são receptores celulares transmembrana que podem interagir com elementos da MEC. Elas modulam as vias de sinalização do fator de crescimento e

também medeiam ajustes do citoesqueleto dentro da célula.

- Os fatores de crescimento produzem a liberação de metaloproteinases que degradam a matriz local, para que possa acomodar o aumento do número de células.
- As metaloproteinases liberam os fatores de crescimento da MEC e podem ativar alguns fatores que estão presentes em forma de precursores.

O **bevacizumab**, um anticorpo monoclonal que neutraliza o VEGF, é usado como tratamento adjunto em vários tipos de câncer (Cap. 56), e sua injeção no olho é usada no tratamento da degeneração macular relacionada com a idade, uma condição em que os vasos da retina proliferam, causando cegueira.

Apoptose e remoção celular

A apoptose é o suicídio celular. É regulada por um mecanismo constitutivo de autodestruição, geneticamente programado e formado por uma sequência específica de eventos bioquímicos. É, por isso, diferente da *necrose*, que é uma desintegração desorganizada das células lesadas que liberam substâncias desencadeadoras da resposta inflamatória.³

A apoptose desempenha papel essencial na embriogênese, ajudando a moldar órgãos durante o desenvolvimento através da eliminação de células que se tornaram redundantes. É o mecanismo que remove diariamente, de maneira discreta, cerca de dez bilhões de células do corpo humano. Está envolvida em inúmeros eventos fisiológicos: descamação do revestimento intestinal, morte dos neutrófilos envelhecidos e renovação (*turnover*) dos tecidos *pari passu* da evolução do recém-nascido para a maturidade. É a base para o desenvolvimento da autotolerância pelo sistema imunológico (Cap. 6) e atua como defesa de primeira linha contra as mutações carcinogênicas, através do expurgo de células que poderiam vir a se tornar malignas.

A fisiopatologia de muitas condições envolve distúrbios na apoptose, incluindo:

- doenças crônicas degenerativas, como doença de Alzheimer, esclerose múltipla e doença de Parkinson (Cap. 40);
- condições com lesões teciduais agudas ou perda celular, como infarto do miocárdio (Cap. 21), acidente vascular cerebral e lesão da medula espinhal (Cap. 40);
- esgotamento de células T na infecção pelo HIV (Cap. 52);
- osteoartrite (Cap. 36);
- doença hematológica como anemia aplásica (Cap. 25);
- escape da resposta imune por células cancerosas e resistência à quimioterapia (Cap. 56);
- doenças autoimunes/inflamatórias, como miastenia grave (Cap. 13), artrite reumatoide (Cap. 26) e asma brônquica (Cap. 28);
- infecções virais com erradicação ineficiente das células infectadas por vírus (Cap. 52).

▼ A apoptose é particularmente importante para a regulação da resposta

imunológica e para as muitas condições em que é um componente subjacente. Evidências mostram que as células T possuem uma via de regulação negativa controlada por *receptores de morte celular programada* de superfície (p. ex., receptor PD-1) e que, em geral, existe certo equilíbrio entre as vias de estimulação ativada por antígenos e essa via de regulação negativa indutora de apoptose. Tal equilíbrio é importante para a manutenção da tolerância periférica. Eventual distúrbio nesse equilíbrio pode ser visto nas doenças autoimunes, na “exaustão” de células T nas doenças virais crônicas como HIV e, possivelmente, no escape dos tumores da destruição imunológica (Zha *et al.*, 2004).

A apoptose é uma *resposta-padrão*, ou seja, a contínua sinalização ativa por fatores tróficos tecido-específicos, citocinas e hormônios, assim como os fatores de contato célula-célula (moléculas de adesão, integrinas etc.), são necessários para a sobrevivência e a viabilidade celular. O mecanismo de autodestruição é automaticamente ativado, a menos que seja inibido de forma ativa e contínua por esses fatores antiapoptóticos. Diferentes tipos celulares demandam diferentes conjuntos de fatores de sobrevivência, os quais funcionam apenas localmente. A célula morre caso se extravie ou seja desalojada do território protegido por seus sinais de sobrevivência parácrinos.

A retirada desses fatores de sobrevivência – denominada “morte por negligência” – não é a única via para apoptose (Fig. 5.5). A engrenagem da morte celular pode ser ativada por ligantes que estimulam os *receptores de morte* e por dano no DNA. Em geral, porém, aceita-se que os processos de proliferação celular e a apoptose estejam intimamente integrados.

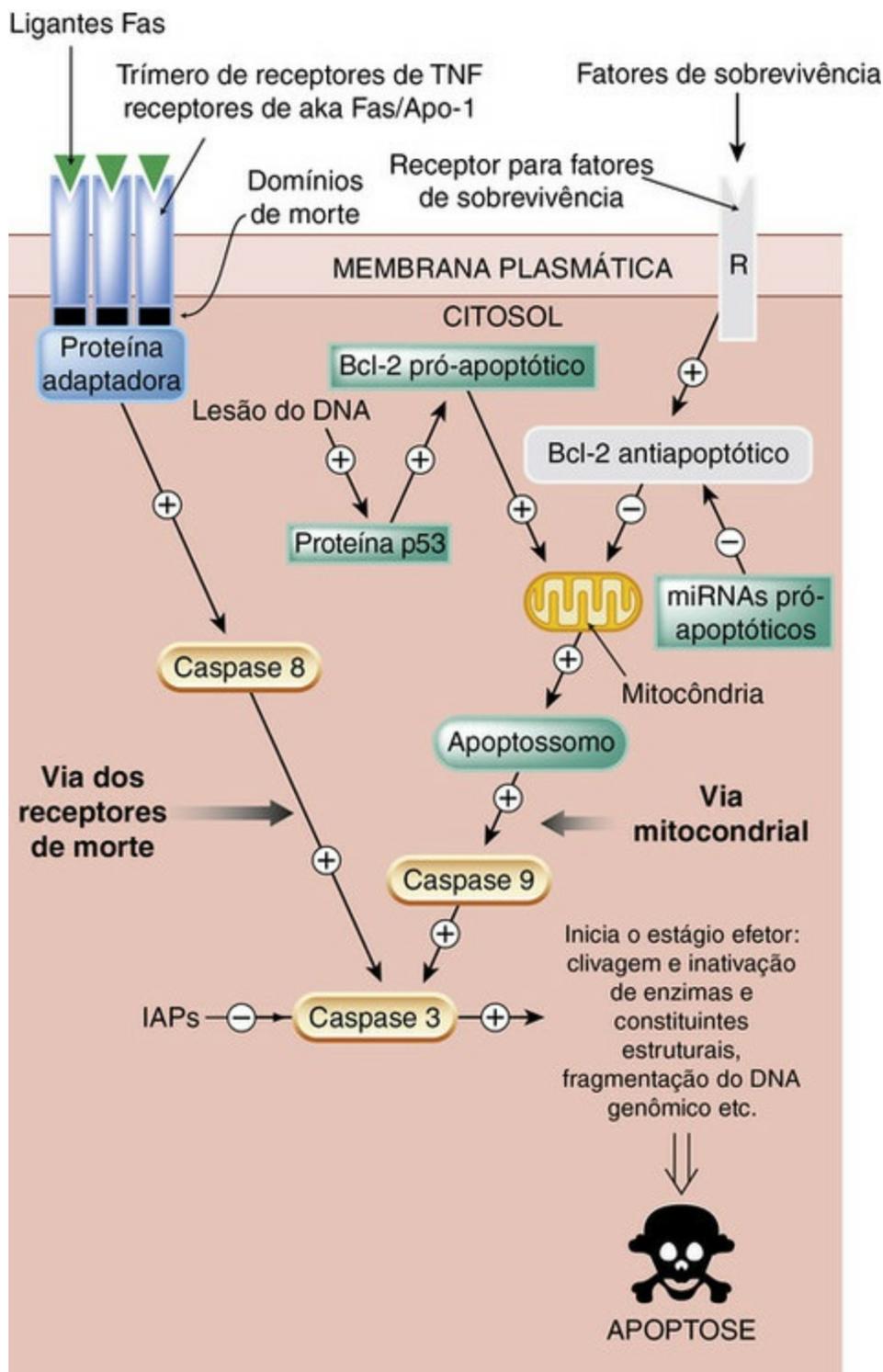


FIG. 5.5 Diagrama simplificado das duas principais vias de sinalização na apoptose.

A via dos “receptores de morte” é ativada quando receptores de morte, tais como os membros da família do fator de necrose tumoral (TNF), são estimulados por ligantes de morte específicos. Esse processo recruta proteínas adaptadoras que ativam caspases iniciadoras (p. ex., caspase 8), as quais, por sua vez, ativam caspases efetoras, como a caspase 3. A via mitocondrial é ativada por diversos sinais, sendo um deles a lesão do DNA. Na presença de lesão do DNA que não possa ser reparada, a proteína p53 (texto e Figs. 5.3 e 5.4) ativa uma via acessória que resulta na liberação do citocromo c da mitocôndria, com subsequentes envolvimento do *apoptossomo* e ativação de uma caspase iniciadora, a caspase 9. O apoptossomo é um complexo de pró-caspase 9, citocromo c e fator-1 ativador de protease apoptótica (Apaf-1). Ambas as vias convergem para a caspase efetora (p. ex., a caspase 3), a qual, por sua vez, realiza a morte da célula. A via acessória do fator de sobrevivência normalmente retém a apoptose por inibição da via mitocondrial, por ativação do fator antiapoptótico Bcl-2. O receptor designado por “R” representa os respectivos receptores para fatores tróficos, fatores de crescimento, fatores de contato célula-célula (moléculas de adesão, integrinas) etc. A sobrevivência/proliferação celular depende da contínua estimulação desses receptores. Se essa via não estiver funcionando (cor cinza), esse operador antiapoptótico será

Alterações morfológicas na apoptose

Quando a célula morre, “arredonda-se”, a cromatina se condensa em massas densas, o citoplasma se contrai e há, então, formação de vesículas na membrana plasmática. Por fim, a célula é transformada em um aglomerado de entidades ligadas à membrana, por ação de uma família de enzimas proteolíticas conhecidas como caspases. Esses “cadáveres” de células emitem sinais do tipo “coma-me”, tais como a exposição de fosfatidilserina em sua superfície. Esses sinais são reconhecidos pelos macrófagos, que, depois, fagocitam os resíduos. É importante que esses fragmentos celulares estejam envolvidos pela membrana, pois, ao contrário, a liberação dos constituintes internos da célula poderia desencadear uma reação inflamatória. Outra salvaguarda contra tal reação é o fato de os macrófagos fagocíticos liberarem mediadores anti-inflamatórios, como o TGF- β , a Annexina-1 e a IL-10.

Principais participantes da apoptose

O repertório de reações durante a apoptose é extremamente complexo e varia entre espécies e tipos celulares. Ainda assim, é plausível que a reação fundamental que leva à sobrevivência da célula ou à sua morte seja controlada por um único gene ou por uma combinação de genes. Se isso for verdade, esses genes podem constituir alvos de fármacos desejáveis para o uso no tratamento de muitas doenças proliferativas.

Pode ser apresentado aqui apenas um simples esboço da apoptose. [Portt et al. \(2011\)](#) revisaram todo o tema em detalhes. Os principais participantes são as *caspases* – uma família de proteases de cisteína presentes nas células, em sua forma inativa. Estas realizam uma delicada cirurgia nas proteínas, clivando seletivamente um grupo específico de proteínas-alvo (enzimas, componentes estruturais que contêm um local característico reconhecido pelas caspases), inativando algumas e ativando outras. Isso requer uma cascata de aproximadamente nove caspases diferentes, algumas atuando como iniciadoras que transmitem os sinais apoptóticos iniciais e outras responsabilizando-se pela fase final da morte celular ([Fig. 5.5](#)).

As caspases “executoras” (p. ex., a caspase 3) clivam e inativam constituintes celulares como as enzimas de reparo de DNA, a proteína quinase C e os componentes do citoesqueleto. A DNAase é ativada e cinde o DNA genômico entre os nucleossomos, gerando fragmentos de DNA de aproximadamente 180 pares de bases.

No entanto, todas as caspases são enzimas mediadoras da morte celular; algumas têm função no processamento e na ativação de citocinas (p. ex., a caspase 8 participa do processamento das citocinas inflamatórias IL-1 e IL-18).

Além das caspases, pode ser iniciada outra via pelo *fator iniciador de apoptose* (FIA), uma proteína liberada pelas mitocôndrias que entra no núcleo e desencadeia o suicídio celular.

Vias da apoptose

Existem duas rotas principais para a morte celular: a estimulação dos receptores de morte por ligantes externos (*via extrínseca*) e a *via mitocondrial*, que é interna. Ambas as rotas ativam caspases iniciadoras e convergem em uma via comum de caspases efetoras.

A VIA extrínseca

Ocultos na membrana plasmática da maioria dos tipos celulares estão os membros da superfamília dos receptores dos fatores de necrose tumoral (TNFR, do inglês *tumour necrosis factor receptor*) (também conhecidos como receptores Fas), que funcionam como receptores de morte (Fig. 5.5). Membros importantes dessa família são TNFR-1 e CD95 (também conhecidos como ligantes de Fas ou Apo-1), porém existem muitos outros (p. ex., PD-1, um receptor de morte que pode ser induzido em células T ativadas, como já discutido).

Cada receptor possui um “domínio de morte” em sua cauda citoplasmática. A estimulação dos receptores por um ligante, como o próprio fator de necrose tumoral (TNF) ou o TRAIL,⁴ leva-os a se juntarem em grupos de três (trímeros) e recrutarem uma proteína adaptadora que se liga a seus domínios de morte. O complexo resultante ativa a caspase 8 (e, provavelmente, a caspase 10), a qual, por sua vez, ativa as caspases efetoras (Fig. 5.5).

Via mitocondrial

Essa via pode ser desencadeada por lesão no DNA, por remoção dos fatores de sobrevivência celular ou ainda por outros fatores. De certo modo, a célula pode “avaliar” a lesão e decidir se inicia ou não a via apoptótica. É possível que os *corpos da leucemia promielocítica*, complexos grandes de proteína no núcleo, participem dessa tarefa (Wyllie, 2010), mas o modo como o fazem não está claro.

Os membros da família da proteína Bcl-2 regulam o evento apoptótico, um grupo de proteínas com domínios homólogos que permitem interações entre membros individuais. Se a célula seleciona o caminho da apoptose, a proteína p53 ativa a p21 e os membros pró-apoptóticos da família Bcl-2 – Bid, Bax e Bak. Além desses componentes pró-apoptóticos, essa família apresenta membros antiapoptóticos (p. ex., a própria Bcl-2).⁵ Esses fatores competem entre si na superfície da mitocôndria, e o resultado disso depende das concentrações relativas dessas moléculas que participam do processo. No caso de ocorrer um sinal pró-apoptótico, oligômeros de Bax e/ou Bak formam poros na membrana mitocondrial, através dos quais proteínas como o citocromo c podem vazar.

O citocromo c, quando liberado, forma um complexo com uma proteína denominada Apaf-1 (fator-1 ativador de proteases apoptóticas) e, então, ambos se combinam com a pró-caspase 9, ativando-a. Essa última enzima orquestra a via das caspases efetoras. Essa composição tríplice de citocromo c, Apaf-1 e pró-caspase 9 é denominada *apoptossomo* (Fig. 5.5; Riedl e Salvesen, 2007). O óxido nítrico (Cap. 20) é outro mediador que pode apresentar ações tanto pró quanto antiapoptóticas.

Em células normais, os fatores de sobrevivência (anteriormente especificados) ativam

continuamente os mecanismos antiapoptóticos, e a retirada dos fatores de sobrevivência pode levar à morte por diferentes vias, dependendo do tipo celular. Um mecanismo comum é a quebra do equilíbrio entre os membros da família da Bcl-2, levando à perda da estimulação para a atuação das proteínas antiapoptóticas, o que acarreta uma ação “sem freio” das proteínas pró-apoptóticas Bcl-2 (Fig. 5.5).

As duas principais vias para a morte celular estão interligadas, no sentido de que a caspase 8 da via dos receptores de morte pode ativar as proteínas Bcl-2 pró-apoptóticas e, assim, também a via mitocondrial.

MicroRNAs, ciclo celular e apoptose

Os microRNAs (miRNAs), descobertos apenas na última década, são uma família de pequenos RNAs não codificantes presentes nos genomas de plantas e animais. Atualmente, sabe-se que esses miRNAs inibem a expressão de genes codificantes para a regulação do ciclo celular, apoptose (Fig. 5.5), diferenciação e desenvolvimento celular (Carleton *et al.*, 2007; Lynam-Lennon *et al.*, 2009). Cerca de 3% dos genes humanos codificam para miRNAs, e aproximadamente 30% dos genes humanos que codificam proteínas são regulados por miRNAs.

Hoje, acredita-se que a alteração na expressão dos miRNAs esteja ligada a uma variedade de doenças, incluindo diabetes, obesidade, doença de Alzheimer, doenças do sistema cardiovascular, problemas inflamatórios, doenças neurodegenerativas (Barbato *et al.*, 2009), assim como carcinogênese, metástases e resistência a terapias antineoplásicas (Wurdinger e Costa, 2007; Garzon *et al.*, 2009). Os miRNAs também podem funcionar como oncogenes e/ou genes supressores de tumor e regular células T (Zhou *et al.*, 2009). Não é surpresa, portanto, que os miRNAs estejam sendo considerados alvos para o desenvolvimento de novos fármacos voltados a uma variedade de estados patológicos (Liu *et al.*, 2008; Stenvang *et al.*, 2008; Tsai e Yu, 2010).



Apoptose

- A apoptose é uma morte celular programada, um processo biológico essencial e crítico (p. ex.) na embriogênese e na homeostase dos tecidos.
 - A apoptose depende de uma cascata de proteases denominadas caspases. Dois conjuntos de caspases iniciadoras convergem em um grupo de caspases efetoras que provocam o evento apoptótico.
 - Existem duas vias principais para a ativação das caspases efetoras: a via dos receptores de morte e a via mitocondrial.
 - A estimulação da família de receptores de fator de necrose tumoral inicia a via dos receptores de morte celular. A principal iniciadora é a caspase 8.
 - A via mitocondrial é ativada por fatores internos como, por exemplo, lesão do DNA, que resulta na transcrição do gene *p53*. A proteína *p53* ativa a via que libera o citocromo *c* da mitocôndria. Por sua vez, o citocromo *c* se associa à proteína Apaf-1, e esse conjunto ativa a caspase iniciadora 9.
- Em células intactas, os fatores de sobrevivência (citocinas, hormônios, fatores de contato célula-célula) ativam continuamente os mecanismos antiapoptóticos. A retirada dos fatores de sobrevivência leva à morte celular pela via mitocondrial.
- As caspases efetoras (p. ex., caspase 3) iniciam uma cascata de proteases que clivam

os constituintes celulares, como DNA, componentes do citoesqueleto, enzimas etc. Isso reduz a célula a um agregado de entidades ligadas à membrana que, por fim, são fagocitadas por macrófagos.

Implicações fisiopatológicas

Como já mencionado, a proliferação e a apoptose celular estão envolvidas em muitos processos fisiológicos e patológicos, como segue:

- crescimento de tecidos e órgãos no embrião e, mais tarde, durante a infância;
- a substituição de células perdidas ou com tempo de vida expirado, como leucócitos, células do epitélio intestinal e do endométrio uterino;
- respostas imunológicas, incluindo o desenvolvimento de tolerância imunológica a proteínas do hospedeiro;
- reparo e cura após lesão ou inflamação;
- hiperplasia (aumento do número de células e do tecido conjuntivo) associada a doenças inflamatórias crônicas, hipersensibilidade e doenças autoimunes (Cap. 6);
- crescimento, invasão e metástases de tumores (Cap. 56);
- regeneração de tecidos.

O papel da proliferação celular e da apoptose nos primeiros dois processos citados é evidente e não necessita de mais comentários. Seu envolvimento na tolerância imunológica já foi brevemente discutido, porém os outros processos exigem comentários adicionais.

Reparo e cura

O reparo ocorre quando os tecidos são danificados ou perdidos, estando envolvido também na resolução da reação inflamatória local frente a um patógeno ou irritante químico. Em algumas circunstâncias, a lesão ou a perda de tecido podem levar à regeneração, o que é bem diferente de cicatrização e é considerada em separado mais adiante.

Há uma sobreposição considerável entre os mecanismos ativados na inflamação e no reparo. Em ambos, existe uma série ordenada de eventos, incluindo migração celular, angiogênese, proliferação de células do tecido conjuntivo, síntese de matriz extracelular e, por fim, remodelação – tudo coordenado pelos fatores de crescimento e citocinas que são relevantes para o tecido particularmente envolvido. O TGF- β é um regulador-chave em vários desses processos.



Reparo, cura e regeneração

- O reparo e a cura ocorrem quando os tecidos estão lesados. É uma sequela comum da inflamação. As células do tecido conectivo, os leucócitos e os vasos sanguíneos frequentemente estão envolvidos.

- A regeneração é a substituição de um tecido ou órgão que tenha sido lesado ou perdido. Depende da presença de células-tronco primitivas com potencial para se desenvolver em qualquer célula do organismo. Nos mamíferos, é raro haver regeneração completa de um tecido ou órgão. Os processos mais rápidos de reparação – com frequência, acompanhados por formação de cicatriz – resolvem satisfatoriamente o problema. Isso talvez se deva a uma troca evolucionária nos mamíferos, em resposta à perda do poder de regeneração.
- No entanto, é possível ativar as vias regenerativas nos mamíferos – pelo menos até certa extensão e em alguns órgãos.

Hiperplasia

A hiperplasia (proliferação celular e expansão da matriz) é um fenômeno típico da inflamação crônica e de doenças autoimunes como artrite reumatoide ([Caps. 6 e 26](#)), psoríase, úlceras crônicas, doença pulmonar obstrutiva crônica e os processos básicos da hiper-reatividade brônquica da asma crônica ([Cap. 28](#)) e nefrite glomerular.

A proliferação celular e os eventos apoptóticos também estão implicados na aterosclerose ([Cap. 23](#)), reestenose e reparo do miocárdio pós-infarto ([Cap. 21](#)).

Crescimento, invasão e metástases de tumores

Os sistemas de sinalização dos fatores de crescimento, as vias antiapoptóticas e os controladores do ciclo celular têm interesse crescente como alvos para novas estratégias de tratamento do câncer. Consulte o [Capítulo 56](#).

Células-tronco e regeneração

A regeneração tecidual substitui o tecido perdido por lesão ou doença e permite a restauração da função. Muitos animais (p. ex., anfíbios) apresentam uma capacidade regenerativa impressionante, podendo até mesmo fazer crescer novamente um órgão inteiro, como um membro ou uma cauda. O processo essencial é a ativação de *células-tronco* – células indiferenciadas com o potencial de se desenvolver em qualquer das células mais especializadas do organismo (células “totipotentes” ou “pluripotentes”). Os anfíbios contam com um suprimento abundante dessas células primitivas em seus órgãos e, além disso, muitas de suas células especializadas podem “desdiferenciar-se” e voltar a ser células-tronco. Estas podem multiplicar-se e percorrer novamente as vias que geraram aquele órgão durante a vida fetal, proliferando-se inúmeras vezes e, eventualmente, se diferenciando nos distintos tipos celulares necessários à substituição da estrutura faltante.

Entretanto, durante a evolução, os mamíferos perderam essa capacidade em todos os tecidos, salvo algumas exceções. As células sanguíneas, o epitélio intestinal e as camadas mais externas na pele são substituídos continuamente ao longo da vida, mas órgãos como fígado, rins e ossos apresentam baixo grau de renovação (*turnover*) e reposição de

células. Essa “renovação fisiológica” é efetuada pelas células-tronco locais, específicas do tecido.

O fígado apresenta significativa capacidade para se reconstituir, praticamente exclusiva entre os órgãos de mamíferos. O fígado pode regenerar-se, voltando a seu tamanho original em um período notavelmente curto, desde que pelo menos 25% dele seja deixado intacto.⁶ As células hepáticas maduras do parênquima participam desse processo, assim como todos os outros componentes celulares do fígado.

É necessário distinguir as *células-tronco embrionárias* (células ES) das *células-tronco adultas* e das *células progenitoras*. As células ES são as células verdadeiramente pluripotentes do embrião e têm a capacidade de se diferenciar em qualquer outro tipo de célula. As células-tronco adultas (células AS) têm uma capacidade mais restrita, enquanto as células progenitoras têm a capacidade de se diferenciar apenas num único tipo de célula. As células ES estão ausentes nos mamíferos adultos, enquanto as células AS estão presentes, embora em pequeno número. Se um mamífero sofre lesão ou algum tecido é removido, processos de reparo – em geral, com a formação de cicatrizes subsequentes –, via de regra, conseguem uma boa recuperação do dano. Parece que a rápida resolução do defeito após uma perda de tecido (o que é muito mais rapidamente realizado pelos mecanismos de reparo) torna-se prioritária em relação à regeneração.

Até recentemente, tinha-se como certo que essa situação era inalterável (com poucas exceções), porém trabalhos recentes sugerem que talvez seja possível ativar as vias regenerativas nos mamíferos – pelo menos até certo ponto e em alguns órgãos. A substituição de um membro inteiro da maneira como ocorre nos anfíbios é manifestamente impossível em humanos, porém a regeneração de quantidades limitadas de um tecido ou de pequena parte de um órgão pode bem ser factível. Para que isso aconteça, é necessário estimular algumas células-tronco a se proliferar, desenvolver e diferenciar nos locais de interesse. Ou – e essa perspectiva é ainda mais remota nos seres humanos – persuadir algumas células locais especializadas a se “desdiferenciar”. Esse fenômeno pode ocorrer em alguns mamíferos em circunstâncias especiais. No entanto, pode ser que o reparo seja a face de Janus da regeneração, no sentido de que a reparação constitua, nos mamíferos, o que a evolução lhes ofereceu em troca pela perda da capacidade de regeneração.

- ▼ Onde se encontram as células-tronco relevantes que poderiam ser impelidas a realizar a regeneração? Diferentes possibilidades estão sendo vigorosamente investigadas e, em alguns casos, clinicamente testadas. Entre elas, estão as seguintes:
- células-tronco embrionárias (de limitada disponibilidade e complexos problemas éticos envolvidos);
 - células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (Huang *et al.*, 2009; Stapenbeck e Miyoshi, 2009);
 - células-tronco derivadas de músculos (Sinanan *et al.*, 2006);
 - células-tronco pluripotentes induzidas de humanos (Nishikawa *et al.*, 2008);
 - células progenitoras residentes nos tecidos.

Para um tecido como o hepático conseguir regenerar-se, as células-tronco locais específicas do tecido devem ser estimuladas por fatores de crescimento a ingressar no ciclo celular e a se proliferar. Outros processos essenciais incluem aqueles anteriormente discutidos, como angiogênese, ativação das MPMs e interação entre a matriz e a fibronectina para interligar todos os novos elementos. Também seria necessária a substituição concomitante dos componentes do tecido conjuntivo perdido (fibroblastos, macrófagos etc.).

Os mecanismos que pudessem restaurar a capacidade de regeneração dos tecidos seriam de imenso valor terapêutico, uma vez que a maioria dos tecidos não se regenera espontaneamente. A terapia com células-tronco tem-se revelado uma hipótese atrativa para o tratamento de várias doenças, desde disfunção erétil e incontinência urinária até doença cardíaca e neurodegeneração. Estudos realizados em animais confirmaram que essa é uma área potencialmente recompensadora, apesar de a terapia com células-tronco em humanos ainda ser uma hipótese remota. A literatura é desencorajadora, mas os seguintes exemplos dão uma noção dos obstáculos e das aspirações da área: reparação de músculo cardíaco lesionado ([Cap. 21; Lovell e Mathur, 2011](#)), reparação da degeneração da retina ([Ong e da Cruz, 2012](#)), AVC ([Banerjee et al., 2011](#)) e a substituição de células secretoras de insulina para o tratamento do diabetes melito tipo 1 ([Cap. 31; Voltarelli et al., 2007](#)).

Perspectivas terapêuticas

Em tese, todos os processos descritos neste capítulo podem constituir alvos úteis para o desenvolvimento de novos fármacos. A seguir, traz-se uma lista das abordagens que são ou podem vir a ser promissoras.

Mecanismos apoptóticos

Os compostos que podem alterar a apoptose estão sendo intensamente investigados ([Melnikova e Golden, 2004; MacFarlane, 2009](#)). Podemos apenas esboçar algumas das abordagens mais importantes.

Os fármacos que promovem apoptose por mecanismos diversos foram anunciados como uma nova estratégia em potencial para o tratamento do câncer, e estão sendo ativamente estudados, embora, até então, nenhum deles tenha sido aprovado para uso clínico. As abordagens terapêuticas pró-apoptóticas potenciais precisam ter como alvo preciso o tecido lesado, a fim de evitar os riscos óbvios de lesar outros tecidos. Os exemplos incluem:

- Um composto antisense contra Bcl-2 (**oblimersen**) está sendo testado para tratamento de leucemia linfocítica crônica.
- O **obatoclax** – pequena molécula inibidora da ação de Bcl-2 – está sendo testado para o tratamento de doenças hematológicas malignas. Para mais detalhes, [MacFarlane \(2009\)](#).
- A tecnologia de microRNA também poderia ser utilizada para promover apoptose

(Fig. 5.5).

- Anticorpos agonistas monoclonais para o ligante do receptor de morte TRAIL (p. ex., o **lexatumumab**) se encontram em ensaios clínicos para o tratamento contra tumores sólidos e linfomas (MacFarlane, 2009).
- Um novo fármaco inibidor de proteossomo, o **bortezomibe**, está disponível para o tratamento de alguns tipos selecionados de câncer. Esse fármaco causa acúmulo de Bax, uma proteína promotora de apoptose da família da Bcl-2 que atua inibindo a Bcl-2 antiapoptótica. O bortezomib atua, em parte, inibindo a ação do NFκB (Cap. 3).
- Um dos genes mais específicos de câncer codifica um inibidor de caspase endógeno, a *survivina*. Esta ocorre em concentrações elevadas em certos tumores e, por isso, encontra-se, em ensaios clínicos (Giaccone e Rajan, 2009), uma pequena molécula supressora da survivina, com o objetivo de induzir o suicídio da célula cancerosa.

A inibição da apoptose pode prevenir ou tratar uma vasta gama de doenças degenerativas. Infelizmente, até o momento, o sucesso do desenvolvimento desses inibidores para uso clínico tem-se mostrado ilusório, e vários se mostraram ineficazes. Atualmente, as áreas de interesse incluem:

- O bloqueio do receptor de morte PD-1 por um anticorpo é um novo caminho potencialmente promissor para o tratamento das infecções causadas pelo HIV, pelo vírus da hepatite B e da hepatite C, assim como de outras infecções crônicas e alguns cânceres que expressam o ligante de PD-1 (Williams e Bevan, 2006).
- Alguns inibidores de caspases estão sob investigação para o tratamento de infarto do miocárdio, AVC, doenças hepáticas, transplante de órgãos e sepse. O **emricasane** está sendo testado em pacientes que necessitam de transplante de fígado.

Angiogênese e metaloproteínases

A busca por fármacos antiangiogênicos e inibidores de MPMs clinicamente úteis é contínua, mas até o momento não houve sucesso. Atualmente, apenas um novo fármaco foi aprovado para uso no tratamento do câncer: o **bevacizumabe**, um anticorpo monoclonal que neutraliza o VEGF, que também é utilizado no tratamento de degeneração macular associada à idade, uma doença da retina ligada à excessiva proliferação de vasos sanguíneos locais.

Regulação do ciclo celular

Os principais reguladores positivos endógenos do ciclo celular são as cdks. Foram desenvolvidas diversas pequenas moléculas que inibem as cdks, tendo como alvo o local de ligação de ATP dessas quinases; um exemplo é o **flavopiridol**, atualmente em ensaios clínicos, que inibe todas as cdks, causando interrupção do ciclo celular; também promove apoptose, tem propriedades antiangiogênicas e pode induzir diferenciação (Dickson e Schwartz, 2009).

Alguns compostos afetam as vias ascendentes para a ativação de cdks e podem ter utilidade no tratamento contra o câncer. Bons exemplos são **perifosina** (embora,

atualmente, seu futuro seja incerto) e **lovastatina** (um fármaco hipocolesterolêmico, [Cap. 23](#), que também pode apresentar propriedades anticâncer).

O **bortezomibe**, um composto boronatado, liga-se covalentemente ao proteossomo, inibindo a degradação de proteínas pró-apoptóticas. É empregado no tratamento do mieloma múltiplo ([Cap. 56](#)).

Entre os vários componentes da via de sinalização dos fatores de crescimento, os alvos de maior interesse têm sido os receptores de tirosina quinases, a proteína Ras e as quinases citoplasmáticas. O **imatinibe**, o **gefitinibe** e o **erlotinibe** são inibidores de quinases recém-introduzidos no tratamento contra o câncer ([Cap. 56](#)).

Referências e leitura complementar

Ciclo celular e apoptose (geral)

Ashkenasi, A. Targeting death and decoy receptors of the tumour necrosis receptor superfamily. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2:420–429. (Excelente revisão, abrangente; bons diagramas)

Aslan, J. E., Thomas, G. Death by committee: organellar trafficking and communication in apoptosis. *Traffic*. 2009; 10:1390–1404.

Barbato, C., Ruberti, F., Cogoni, C. Searching for MIND: microRNAs in neurodegenerative diseases. *J. Biomed Biotechnol.* 2009; 2009:871313.

Carleton, M., Cleary, M. C., Linsley, P. S. MicroRNAs and cell cycle regulation. *Cell Cycle*. 2007; 6:2127–2132. (Descreve como microRNAs específicos agem regulando os pontos de controle do ciclo celular)

Cummings, J., Ward, T., Ranson, M., Dive, C. Apoptosis pathway-targeted drugs — from the bench to the clinic. *Biochim. Biophys Acta.* 2004; 1705:53–66. (No contexto do desenvolvimento de fármacos com atividade anticâncer, boa revisão sobre proteínas Bcl-2, IAPs, fatores de crescimento, inibidores de tirosina quinases e ensaios com fármacos indutores de apoptose)

Danial, N. N., Korsmeyer, S. J. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004; 116:205–219. (Revisão definitiva da biologia e controle da apoptose; inclui evidências obtidas em *C. Elegans*, *Drosophila* e mamíferos)

Dickson, M. A., Schwartz, G. K. Development of cell-cycle inhibitors for cancer therapy. *Curr. Oncol.* 2009; 16:36–43. (Discute fármacos cujo alvo é o ciclo celular e que tenham entrado em ensaios clínicos)

Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007; 35:495–516. (Uma visão geral da apoptose, incluindo as alterações estruturais, a bioquímica e o papel da apoptose na saúde e na doença)

Garzon, R., Calin, G. A., Croce, C. M. MicroRNAs in Cancer. *Annu. Rev. Med.* 2009; 60:167–179.

Giaccone, G., Rajan, A. Met amplification and HSP90 inhibitors. *Cell Cycle*. 2009; 8:2682.

Jannsen, E. M., Droin, N. M., Lemmens, E. E. CD4⁺ T-cell-help controls CD4⁺ T cell memory via TRAIL-mediated activation-induced cell death. *Nature*. 2005; 434:88–92. (O controle da expressão de TRAIL poderia explicar o papel das células T CD4⁺ na função das células T CD8⁺)

Liu, Z., Sall, A., Yang, D. MicroRNA: an emerging therapeutic target and intervention tool. *Int. J. Mol. Sci.* 2008; 9:978–

- Lynam-Lennon, N., Maher, S. M., Reynolds, J. V. The roles of microRNAs in cancer and apoptosis. *Biol. Rev.* 2009; 84:55–71. (Revisão detalhada do papel dos microRNAs na proliferação e morte celular, bem como seu potencial papel como oncogenes e genes supressores de tumor)
- MacFarlane, M. Cell death pathways – potential therapeutic targets. *Xenobiotica*. 2009; 39:616–624. (Excelente revisão atualizada com uma tabela dos agentes que se encontram em ensaios clínicos iniciais)
- Melnikova, A., Golden, J. Apoptosis-targeting therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3:905–906. (Uma visão panorâmica)
- Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Prolif.* 2012; 45:487–498. (Revisão muito abrangente abordando todos os tipos de morte celular programada em células cancerosas)
- Portt, L., Norman, G., Clapp, C., Greenwood, M., Greenwood, M. T. Anti-apoptosis and cell survival: a review. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813:238–259. (Revisão muito detalhada que aborda mecanismos pró- e antiapoptóticos, bem como outros tipos de morte celular programada)
- Riedl, S. J., Salvesen, G. S. The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007; 8:405–413. (Discute a formação do apoptossomo e a ativação de sua efetora, a caspase 9)
- Riedl, S. J., Shi, Y. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5:897–905. (Revisão sistemática)
- Satyanarayana, A., Kaldis, P. Mammalian cell-cycle regulation: several Cdks, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms. *Oncogene*. 2009; 28:2925–2939. (Sumariza os resultados de experimentos com genes “knockout”, que apontam para a capacidade de a célula compensar a perda da maioria das ciclinas. Revisão interessante para aqueles que querem aprofundar-se no assunto)
- Stenvang, J., Lindow, M., Kauppinen, S. Targeting of microRNAs for therapeutics. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36:1197–1200.
- Swanton, C. Cell-cycle targeted therapies. *Lancet*. 2004; 5:27–36. (Revisão definitiva sobre as famílias de proteínas que controlam o ciclo celular, suas alterações na malignidade e seu potencial como alvos para novos fármacos)
- Tousoulis, D., Andreou, I., Tentolouris, C., et al. Comparative effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating levels of matrix metalloproteinases in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2010; 145:438–443.
- Tsai, L. M., Yú, D. MicroRNAs in common diseases and potential therapeutic applications. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010; 37:102–107.
- Williams, M. A., Bevan, M. J. Exhausted T cells perk up. *Nature*. 2006; 439:669–670. (Artigo sucinto sobre a reversão da exaustão das células T)
- Wurdinger, T., Costa, F. F. Molecular therapy in the microRNA era. *Pharmacogenomics J.* 2007; 7:297–304.
- Wyllie, A. H. “Where, O death, is thy sting?” A brief review of apoptosis biology. *Mol. Neurobiol.* 2010; 42:4–9. (Revisão curta e muito acessível de um dos primeiros estudiosos do tema. Altamente recomendado)
- Yang, B. F., Lu, Y. J., Wang, Z. G. MicroRNAs and apoptosis: implications in molecular therapy of human disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009; 36:951–960. (Revisão abrangente sobre os miRNAs reguladores da apoptose e da morte celular por apoptose)

Zha, Y., Blank, C., Gajewski, T. F. Negative regulation of T-cell function by PD-1. *Crit. Rev. Immunol.* 2004; 24:229–237. (Artigo sobre o equilíbrio entre sinalização estimulatória e inibitória e sua importância para a autotolerância e para a patogênese das doenças autoimunes)

Zhou, L., Seo, K. H., Wong, H. K., Mi, Q. S. MicroRNAs and immune regulatory T cells. *Int. Immunopharmacol.* 2009; 9:524–527.

Integrinas, matriz extracelular, metaloproteinases e angiogênese

Barczyk, M., Carracedo, S., Gullberg, D. Integrins. *Cell Tissue Res.* 2010; 339:269–280.

Clark, I. M., Swingler, T. E., Sampieri, C. L., Edwards, D. R. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008; 40:1362–1378.

Fingleton, B. MMPs as therapeutic targets – still a viable option? *Semin. Cell Biol. Dev.* 2008; 19:61–68. (Revisão um tanto desanimadora dos dados de ensaios clínicos com inibidores de MMPs)

Gahmberg, C. G., Fagerholm, S. C., Nurmi, S. M., et al. Regulation of integrin activity and signalling. *Biochim. Biophys Acta.* 2009; 1790:431–444. (Revisão rápida sobre o controle da sinalização celular mediada pelas integrinas)

Järveläinen, H., Sainio, A., Koulu, M., Wight, T. N., Penttinen, R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2009; 61:198–223. (Revisão abrangente sobre o papel da matriz extracelular [MEC] nos eventos celulares envolvidos na proliferação e na diferenciação, com uma discussão sobre a MEC como alvo em potencial para o desenvolvimento de novos fármacos)

Marastoni, S., Ligresti, G., Lorenzon, E., Colombatti, A., Mongiat, M. Extracellular matrix: a matter of life and death. *Connect. Tissue Res.* 2008; 49:203–206. (Breve análise sobre a MEC e seu papel na sobrevivência, crescimento e proliferação celular)

Ruperez, M., Rodrigues-Diez, R., Blanco-Colio, L. M., et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. *Hypertension.* 2007; 50:377–383.

Skiles, J. W., Gonnella, N. C., Jeng, A. Y. The design, structure and clinical update of small molecular weight matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11:2911–2977. (Os resultados dos ensaios com os primeiros inibidores de metaloproteinases foram desapontadores; os autores discutem a presumida utilidade de tais agentes e fazem uma revisão dos fármacos patenteados)

Streuli, C. H., Akhtar, N. Signal co-operation between integrins and other receptor systems. *Biochem. J.* 2009; 418:491–506. (Lida com a interação de integrinas com fatores de crescimento para a regulação da angiogênese, sua inter-relação com as tirosina quinases e com os receptores de citocinas)

Verrecchia, F., Mauviel, A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13:3056–3062.

Células-tronco, regeneração e reparo

Aldhous, P. How stem cell advances will transform medicine. *New Scientist.* 2008; 2654:40–43. (Artigo claro e simples)

Banerjee, S., Williamson, D., Habib, N., Gordon, M., Chataway, J. Human stem cell therapy in ischaemic stroke: a review. *Age. Ageing.* 2011; 40:7–13.

Gaetani, R., Barile, L., Forte, E., et al. New perspectives to repair a broken heart. *Cardiovasc Hematol. Agents Med. Chem.* 2009; 7:91–107. (Discute fontes de células cardiomiogênicas e seu potencial para doenças ou lesões do miocárdio)

Huang, N. F., Lam, A., Fang, Q., et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in fibrin augment angiogenesis in the chronically infarcted myocardium. *Regen. Med.* 2009; 4:527–538.

Lovell, M. J., Mathur, A., Republished review: Cardiac stem cell therapy: progress from the bench to bedside. *Postgrad. Med. J.* 2011; 87:558–564. (Revisão útil sobre o estado da terapia cardíaca com células-tronco, evidenciando os problemas, bem como seu potencial. De leitura fácil)

Nature Reviews Drug Discovery, 2006. Vol. 5 (August) has a series of articles on nerve regeneration. (Os artigos “destacam o recente progresso no conhecimento em níveis molecular, celular e de circuito das respostas a danos ao SNC de mamífero adulto, visando à compreensão do mecanismo que permitirá o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas”).

Nishikawa, S., Goldstein, R. A., Nierras, C. R. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008; 9:725–729. (As células-tronco pluripotentes induzidas [induced pluripotent stem cells, iPS] são células humanas somáticas que foram reprogramadas para ser pluripotentes)

Ong, J. M., da Cruz, L. A review and update on the current status of stem cell therapy and the retina. *Br. Med. Bull.* 2012; 102:133–146. (Revisão de leitura fácil)

Rosenthal, N. Prometheus’s vulture and the stem-cell promise. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:267–286. (Artigo excelente, discute o problema da regeneração de tecidos e órgãos)

Sinanan, A. C., Buxton, P. G., Lewis, M. P. Muscling in on stem cells. *Biol. Cell.* 2006; 98:203–214.

Stapenbeck, T. S., Miyoshi, H. The role of stromal cells in tissue regeneration and wound repair. *Science.* 2009; 26:1666–1669. (Artigo sucinto sobre a possibilidade de as células do estroma de mamíferos realizarem as mesmas funções que as células do blastoma em organismos inferiores)

Voltarelli, J. C., Couri, C. E., Stracieri, A. B., et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2007; 297:1568–1576. (Ensaio inicial bem-sucedido sobre o transplante de células-tronco)

Wilson, C. The regeneration game. *New Scientist.* 2003; 179:2414–2427. (Artigo muito interessante sobre a possibilidade da regeneração de tecidos e órgãos em mamíferos)

¹O termo é originalmente uma palavra grega que descreve a queda das folhas ou pétalas das plantas.

²Assim denominada porque mutações do gene *Rb* associam-se a retinoblastomas.

³Existem outras formas de morte celular programada (PCD, do inglês *programmed cell death*), incluindo *autofagia* e *necrose programada* (termo que pode gerar confusão). Aqui, nosso foco é a apoptose, também conhecida como “PCD do tipo I”.

⁴TRAIL é, obviamente, o acrônimo de tumor necrosis factor- α -related apoptosis-inducing ligand. Ver em Janssen *et al.* (2005) uma discussão sobre a função do TRAIL. O PD-L1 (um ligante do receptor PD-1) é encontrado em todas as células hematopoiéticas e em muitos outros tecidos.

⁵Outro freio dos mecanismos de morte celular é uma família de proteínas inibidoras de caspases denominadas IAPs (*inhibitors of apoptosis proteins*).

⁶A mitologia grega tem uma explicação para a regeneração hepática. Prometeu roubou de Zeus o segredo do fogo e o presenteou aos homens. Para puni-lo, Zeus o acorrentou a um rochedo no Cáucaso e, diariamente, uma águia bicava sua carne e devorava uma grande porção de seu fígado. Entretanto, durante a noite ele se regenerava e, pela manhã, estava novamente inteiro. O mito não diz se, após saciar-se, a águia deixava aqueles 25% necessários; por sua vez, a regeneração descrita na lenda tem uma velocidade não fisiológica – um fígado de rato requer duas semanas ou mais para recobrar o tamanho original após uma hepatectomia de 66%.

Mecanismos celulares: defesa do hospedeiro

Considerações gerais

Todas as pessoas já passaram por um episódio inflamatório em algum momento da vida, razão pela qual estão familiarizadas com características de rubor, entumescimento, calor, dor e perda da função, as quais, em geral, são observadas nessa situação. Os mediadores inflamatórios são considerados à parte, nos [Capítulos 17 e 18](#); aqui, listamos apenas os componentes celulares envolvidos na resposta de defesa do hospedeiro, explicando a estrutura básica desse crucial e sofisticado mecanismo. A compreensão dessas respostas celulares e de suas funções fornece a base essencial que permite o entendimento das ações dos fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores – uma das principais classes de agentes terapêuticos ([Cap. 26](#)).

Introdução

Todas as criaturas vivas vêm à luz em um universo que impõe desafios constantes a seu bem-estar e sobrevivência. A evolução nos tem provido de sistemas homeostáticos para a manutenção de um ambiente interno estável diante das variações das temperaturas externas e das flutuações de suprimento de alimento e água. Do mesmo modo, a evolução nos fornece mecanismos para combater a ameaça sempre presente da infecção, bem como para promover a cicatrização e a restauração da função normal no caso de eventos lesivos. Nos mamíferos, essa função é auxiliada pelos sistemas imunes *inato* e *adquirido* (ou *adaptativo*). Esses sistemas trabalham em conjunto com uma variedade de mediadores e mecanismos que, em conjunto, dão origem àquilo que chamamos de *resposta inflamatória*. Em geral, essa resposta atua no sentido de nos proteger, embora, ocasionalmente, apresente falhas e acabe por provocar um espectro de doenças inflamatórias. É nessas circunstâncias que precisamos recorrer à terapia farmacológica para controlar essa resposta demasiadamente exuberante.

As principais funções dessa resposta inflamatória do hospedeiro são a *defesa* e o *reparo* – em outras palavras, nada menos do que a segurança contínua do organismo, crucial para a sobrevivência. A imunodeficiência, seja por causas genéticas (p. ex., *deficiência de adesão leucocitária*), seja por infecção por microrganismos como HIV, radiação ou fármacos imunossupressores, pode ser fatal.

Assim como ao redor do mundo há sistemas de segurança nas fronteiras, o corpo

possui equivalentes celulares e moleculares de sentinelas, averiguação de identidade, sistemas de alarme e uma rede de comunicação à disposição para consulta e atualização de arquivos sempre que necessário. O corpo também conta com um surpreendente banco de dados, que memoriza detalhes precisos de imigrantes ilegais anteriores, impedindo-os de retornar. Essa resposta do hospedeiro tem dois componentes principais, que trabalham em conjunto. São eles:

- A resposta *inata*, não adaptativa, que se desenvolveu logo no início da evolução e está presente, de uma forma ou de outra, na maioria dos organismos pluricelulares. Corresponde à primeira linha de defesa.



A resposta inflamatória

- A resposta inflamatória ocorre nos tecidos após lesão ou exposição a um patógeno ou outra substância nociva.
 - Usualmente, possui dois componentes: uma resposta *inata* não adaptativa e uma resposta imunológica *adaptativa* (adquirida ou específica).
 - Tais reações são, em geral, protetoras, embora passem a ser deletérias quando se desenrolam de maneira inadequada.
 - O resultado normal da resposta é a cura, com ou sem formação de cicatriz. De modo alternativo, mediante a persistência da causa subjacente, o resultado é uma inflamação crônica.
 - Um número significativo de doenças que requerem tratamento farmacológico envolve inflamação. Para entender a ação e o uso dos fármacos anti-inflamatórios e imunossuppressores, é necessário compreender a reação inflamatória.
-
- A resposta imune *adaptativa*. Trata-se de uma resposta que apareceu bem mais tarde em termos evolucionários, sendo encontrada apenas nos vertebrados. Fornece a base física para nossa “memória” imunológica e constitui a segunda, e extremamente eficaz, linha de defesa.

A resposta imune inata

Os tecidos epiteliais da mucosa secretam constantemente proteínas antibacterianas, como as *defensinas*, em conjunto com um tipo de imunoglobulina “para todos os fins”, a (Ig)A, em uma espécie de estratégia defensiva de prevenção. No entanto, em outros lugares, a resposta inata é imediatamente ativada depois de uma infecção ou dano.¹ A resposta inata existe em praticamente todos os organismos, e algumas das famílias de genes de mamíferos que a controlam foram identificadas inicialmente em plantas e insetos.

Reconhecimento do padrão

Uma das funções mais importantes de qualquer sistema de segurança é a habilidade de se estabelecer a identidade. Como um organismo decide se uma célula é um elemento idôneo ou um patógeno invasor? No caso da resposta inata, isso é feito através de uma rede de *receptores de reconhecimento do padrão* (PRRs, do inglês *pattern recognition receptors*), encontrada em praticamente todos os organismos. Esses receptores reconhecem *padrões moleculares associados a patógenos* (PAMPs, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*), produtos comuns oriundos de bactérias, fungos, vírus e assim por diante, que os organismos não podem modificar prontamente de modo a escapar da detecção. Esses receptores incluem os acoplados à proteína G, como a família *FPR* (receptor de formilpeptídeo), que reconhece os peptídeos N-formilados característicos de síntese proteica bacteriana (e também liberados a partir da mitocôndria lesada); e receptores citoplasmáticos, como os *receptores NOD-símiles* (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like receptors*) – uma ampla família de proteínas intracelulares capazes de reconhecer os fragmentos de proteoglicanas bacterianas.



A resposta imune inata

- A resposta inata ocorre imediatamente após lesão ou infecção. Abrange elementos vasculares e celulares. Os mediadores gerados pelas células ou a partir do plasma modificam e regulam a magnitude da resposta.
 - Utilizando receptores *Toll* e outros receptores de reconhecimento, as células-sentinela existentes nos tecidos do organismo, como macrófagos, mastócitos e células dendríticas, detectam os padrões moleculares associados a patógenos específicos. Esse reconhecimento desencadeia a liberação de citocinas, particularmente a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , bem como várias quimiocinas.
 - A IL-1 e o TNF- α atuam sobre as células endoteliais venulares pós-capilares locais, causando:
 - vasodilatação e exsudação de líquido;
 - expressão de moléculas de adesão nas superfícies celulares.
- O exsudato contém cascatas de enzimas que geram bradicinina (a partir do cininogênio), além de C5a e C3a (a partir do complemento). A ativação do complemento lisa bactérias.
- Os fragmentos C5a e C3a estimulam os mastócitos a liberarem histamina, e esta dilata as arteríolas locais.
- O dano tecidual e as citocinas induzem liberação de prostaglandinas (PGs) I₂ e E₂ (vasodilatadoras), além de leucotrieno (LT)B₄ (uma quimiotaxina).
- As citocinas estimulam a síntese do vasodilatador óxido nítrico, que, por sua vez, aumenta a permeabilidade vascular.
- Utilizando moléculas de adesão, os leucócitos rolam, aderem e, por fim, migram através do endotélio vascular ativado, seguindo rumo à localização do patógeno (atraídos por quimiocinas, IL-8, C5a e LTB₄), onde ocorrem fagocitose e destruição (*killing*) do agressor.

Entre os PRRs mais estudados, estão os *receptores Toll-like* (ou *Toll-símiles*) (TLRs). O

gene Toll² foi identificado, pela primeira vez, na *Drosophila*, na metade da década de 1990. Genes análogos logo foram encontrados em vertebrados e rapidamente estabeleceu-se que, sendo uma família, esses genes tinham a função primária de detectar componentes altamente conservados nos patógenos, bem como sinalizar sua presença aos dois ramos do sistema imunológico.

Cerca de dez TLRs são encontrados em mamíferos. Esses receptores são classificados como *receptores tirosina quinases* (Cap. 3) e apresentam alto grau de conservação filogenética. Os TLRs são codificados em genes distintos no DNA do hospedeiro, ao contrário dos receptores de antígenos das células T e B, que se desenvolvem e se alteram ao longo da vida, dotando cada clone de linfócitos de um receptor estruturalmente único. A Tabela 6.1 traz uma lista do que, até o presente, se identificou acerca desses receptores e dos respectivos produtos patogênicos reconhecidos. Existem dois tipos principais de TLR, localizados, respectivamente, na superfície celular e nos endossomos. Em geral, esse último tipo reconhece RNA/DNA de patógenos (provavelmente porque são encontrados nos fagossomos), enquanto o outro reconhece componentes distintos do patógeno, como material da parede celular, endotoxina etc. Alguns TLRs também reconhecem os ligantes que são liberados quando as células do hospedeiro são lesadas (p. ex., proteínas de choque térmico). É provável que essa habilidade proporcione uma forma adicional de monitorar os danos internos.

Tabela 6.1**A família TLR de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs)**

PRR	Patógeno reconhecido	Ligante	Tipo de célula hospedeira	Localização
TLR1	Bactérias	Lipoproteínas	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Linfócitos B	Superfície
TLR2	Bactérias	Lipoproteínas	Monócitos/macrófagos	Superfície
	Bactérias (Gram ⁺)	Ácido lipoteicoico	Algumas células dendríticas	
	Parasitas	Âncoras GPI	Mastócitos	
	Leveduras	Carboidratos da parede celular		
	Células hospedeiras lesadas	Proteínas de choque térmico		
TLR3	Vírus	dsRNA	Células dendríticas Linfócitos B	Intracelular
TLR4	Bactérias (Gram ⁻)	Lipopolissacarídeo	Monócitos/macrófagos	Superfície
	Vírus	Algumas proteínas virais	Algumas células dendríticas	
	Células hospedeiras lesadas	Proteínas de choque térmico	Mastócitos	
		Fibrinogênio	Epitélio intestinal	
		Ácido hialurônico		
TLR5	Bactérias	Flagelina	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Epitélio intestinal	Superfície
TLR6	Micoplasma	Lipoproteínas	Monócitos/macrófagos	Superfície
	Parasitas	Âncoras GPI	Mastócitos	
	Leveduras	Carboidratos da parede celular	Linfócitos B	
TLR7	Vírus	ssRNA	Monócitos/macrófagos	Intracelular
		Alguns fármacos sintéticos	Mastócitos	
			Linfócitos B	
TLR8	Vírus	ssRNA	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Mastócitos	Intracelular
TLR9	Vírus/bactérias	DNA contendo CpG	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Linfócitos B	Intracelular
TLR10	Desconhecido	Desconhecido	Monócitos/macrófagos Linfócitos B	Superfície
TLR11 ^a	<i>Toxoplasma</i>	Profilina	Monócitos/macrófagos Células hepáticas Rim	Superfície

CpG DNA, dinucleotídeo CG não metilado; dsRNA, RNA de dupla fita (*double stranded RNA*); Gram⁺, Gram-positiva; Gram⁻, Gram-negativa; GPI, proteínas ancoradoras de glicosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol anchoring proteins*); ssRNA, RNA de fita única (*single stranded RNA*).

Permanece como um mistério molecular o modo pelo qual uma única família de

receptores consegue reconhecer uma gama tão ampla de diferentes substâncias químicas. Algumas vezes, o problema é solucionado através do recrutamento de proteínas de ligação “acessórias” para os receptores que modulam suas propriedades de ligação. Quando ativados, os receptores Toll sofrem dimerização e dão início a uma complexa via de sinalização, que, por sua vez, ativa os genes codificadores de proteínas e os fatores cruciais para o desenvolvimento da resposta inflamatória. Muitos desses fatores são discutidos mais adiante. De forma notável do ponto de vista farmacológico, o TLR 7 também reconhece certos compostos antivirais sintéticos, como as *imidazolquinolonas*. É provável que a capacidade desses fármacos em provocar a ativação do TLR fundamente sua eficácia clínica (Cap. 52).

Os TLRs estão estrategicamente localizados nas referidas “células-sentinela”, que, provavelmente, entram mais cedo em contato com os patógenos. As células-sentinela incluem os *macrófagos*, os *mastócitos* e as *células dendríticas*, especialmente abundantes na pele e em outras interfaces exterior-interior, bem como algumas *células do epitélio intestinal* que estão expostas a patógenos da comida. Foram observados defeitos genéticos no sistema TLR. Isso pode levar à incapacidade para montar uma resposta defensiva efetiva do hospedeiro ou a um nível baixo de resposta inflamatória constitutivamente ativa.

Após destacar o modo como os patógenos “não próprios” (*non-self*) são detectados pelo sistema imune inato, passaremos à descrição dos eventos que se seguem ao “disparo do alarme”.

Respostas ao padrão de reconhecimento

Eventos vasculares

A interação de um PAMP com TLRs desencadeia a resposta das células-sentinela, produzindo uma gama de polipeptídeos pró-inflamatórios denominados *citocinas*, incluindo o *fator de necrose tumoral (TNF)- α* e a *interleucina (IL)-1*. A maturação e o processamento da IL-1 são controlados por *inflamossomos*, complexos intracelulares multiproteicos que variam de acordo com o tipo de estímulo inflamatório. Desse modo, o inflamossomo inicia uma resposta inflamatória organizada, de forma precisa, apropriada à situação (Strowing *et al.*, 2012).

Seja como consequência direta da lesão tecidual ou no seguimento da estimulação de citocinas, são liberados também mediadores de baixo peso molecular (como as prostanglandinas e a histamina), que atuam nas células do endotélio vascular das vênulas pós-capilares, induzindo a expressão de *moléculas de adesão* na superfície íntima e aumento da permeabilidade vascular.

Os leucócitos aderem às células endoteliais por meio de interações entre suas *integrinas* de superfície e as moléculas de adesão presentes nas células endoteliais, e essa interação possibilita sua progressão através da microcirculação. Os leucócitos estão, assim, capacitados para migrar para fora dos vasos, atraídos pelas *quimiotaxinas* produzidas pelos microrganismos ou como resultado de sua interação com os tecidos. As *quimiocinas* polipeptídicas liberadas durante a ativação dos TLRs desempenham

importante papel nesse evento. (As citocinas e quimiocinas são consideradas separadamente no [Capítulo 18](#).)

Os eventos vasculares iniciais incluem a dilatação de pequenas arteríolas, com consequente aumento do fluxo sanguíneo. Em seguida, o fluxo sanguíneo é retardado (ocorrendo, eventualmente, estase), e há aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares, com a exsudação de líquidos. A vasodilatação é induzida por mediadores, incluindo histamina, prostaglandina (PG)E₂ e PGI₂ (prostaciclina), liberados pelas células lesadas, sendo que alguns atuam em conjunto com as citocinas, a fim de aumentar a permeabilidade vascular.

O exsudato resultante contém componentes para quatro cascatas enzimáticas proteolíticas: o *sistema do complemento*, o *sistema da coagulação*, o *sistema fibrinolítico* e o *sistema de cininas* ([Fig. 6.1](#)). Os componentes dessas cascatas são proteases inativas que são ativadas por clivagem, de tal modo que cada componente ativado ativa o componente seguinte da cascata. Eventualmente, o exsudato é transportado pelos linfáticos até os linfonodos locais ou tecido linfoide, onde os produtos do microrganismo invasor desencadeiam a fase adaptativa da resposta.

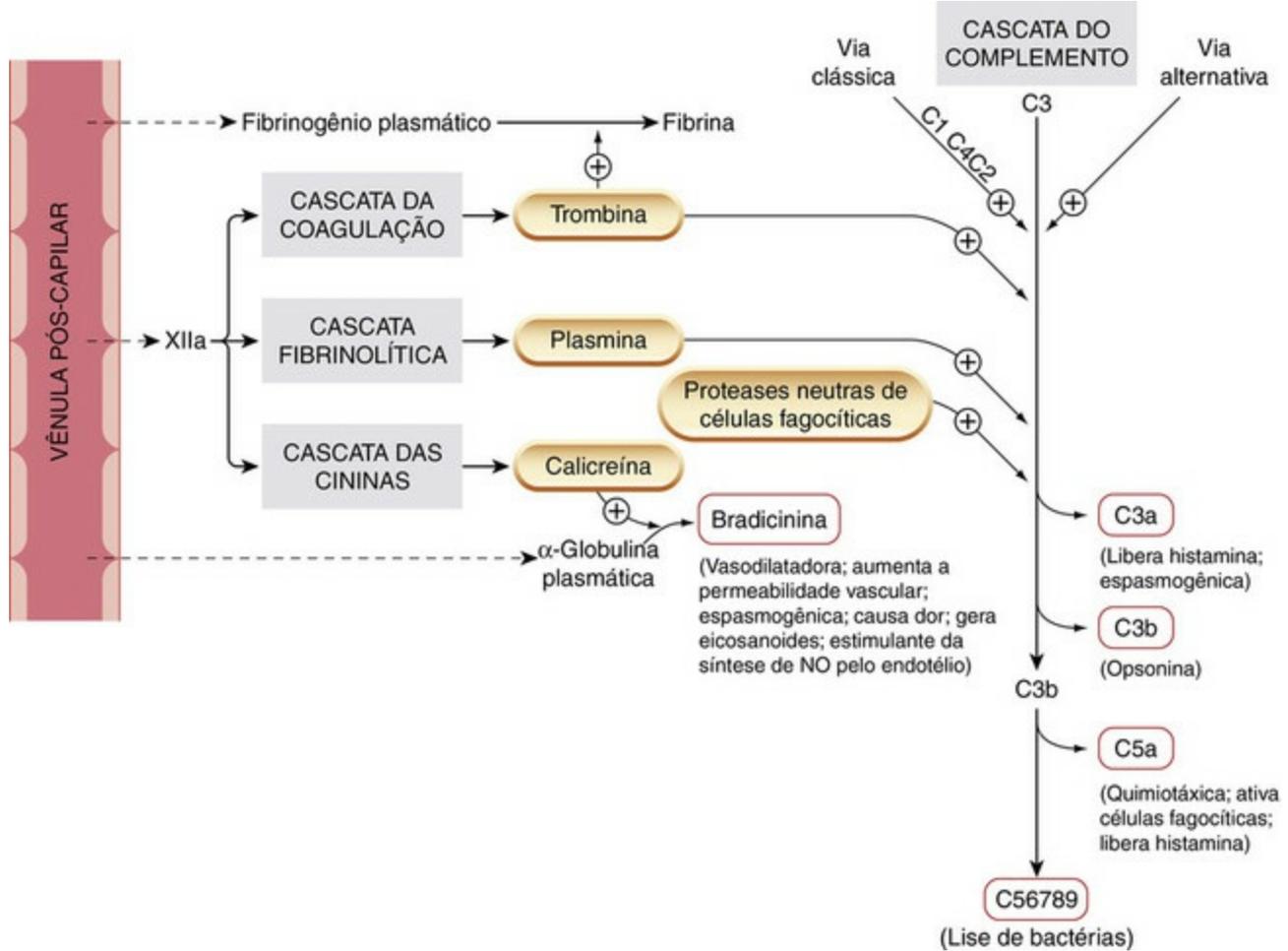


FIG. 6.1 Quatro cascatas enzimáticas são ativadas quando o plasma extravasa para dentro dos tecidos em decorrência da aumentada permeabilidade vascular na inflamação. Os fatores causadores de exsudação estão representados na Figura 6.2. Os mediadores gerados são indicados nos retângulos com borda vermelha. Os componentes do complemento são indicados como C1, C2 etc. A plasmina, quando se forma, tende a aumentar a formação de cininas e a inibir a cascata de coagulação. (Adaptado de Dale MM, Foreman JC, Fan T-P (eds.), 1994. Textbook of Immunopharmacology, third ed. Blackwell Scientific, Oxford.)

▼ O sistema do complemento é constituído de nove elementos principais, denominados C1 a C9. A ativação da cascata é iniciada por substâncias derivadas de microrganismos, como paredes de células de levedura ou endotoxinas. Essa via de ativação é denominada *via alternativa* (Fig. 6.1), em oposição à via clássica, que é discutida mais adiante. Um dos principais eventos é a quebra enzimática de C3, dando origem a vários peptídeos. Um desses peptídeos, C3a (denominado *anafilatoxina*), estimula os mastócitos a secretarem mais mediadores químicos e também pode estimular diretamente a musculatura lisa. O peptídeo C3b (chamado *opsonina*) fixa-se à superfície dos microrganismos e facilita sua ingestão pelos fagócitos. O peptídeo C5a, gerado enzimaticamente a partir de C5, também induz a liberação de mediadores a partir de mastócitos e exerce potente ação quimiotática e ativadora sobre os leucócitos.

Os componentes finais da sequência, que são os mediadores derivados do complemento (C5 a C9), coalescem para formar um *complexo de ataque à membrana*. Este se liga a certas membranas bacterianas e provocam sua lise. O complemento, portanto, pode mediar a destruição de bactérias invasoras ou lesar parasitas pluricelulares, embora, às vezes, cause lesão ao próprio hospedeiro. As principais enzimas das

cascatas da coagulação e fibrinolítica, trombina e plasmina, respectivamente, também são capazes de ativar a cascata ao promover hidrólise de C3, como fazem as enzimas liberadas pelos leucócitos.

O sistema de coagulação e o sistema fibrinolítico são descritos no [Capítulo 24](#). O fator XII é ativado em XIIa (p. ex., pelo colágeno), e a fibrina, produto final depositado durante a interação hospedeiro-patógeno, também serve para limitar a extensão da infecção. A trombina está adicionalmente envolvida na ativação do sistema das cininas ([Fig. 6.1](#)) e, de maneira indireta, do sistema fibrinolítico ([Cap. 24](#)).

O sistema das cininas é outra cascata de enzimas importante na inflamação. Diversos mediadores são gerados nesse sistema, em particular a bradicinina ([Fig. 6.1](#)).

Eventos celulares

Entre as células envolvidas na inflamação, algumas (p. ex., células endoteliais vasculares, mastócitos, células dendríticas e macrófagos teciduais) estão presentes nos tecidos normais, enquanto outras são células ativamente móveis (p. ex., leucócitos) e ganham acesso a partir do sangue circulante.

Leucócitos polimorfonucleares

Os neutrófilos polimorfonucleares constituem as “tropas de choque” da inflamação e são os primeiros leucócitos do sangue a entrarem no tecido inflamado ou danificado ([Fig. 6.2](#)). O processo todo é coreografado com habilidade: sob observação direta, é possível ver os neutrófilos inicialmente *rolando* ao longo do endotélio ativado; em seguida, a ele *aderem* e, por fim, *migram* para fora do vaso sanguíneo, entrando no espaço extravascular. Esse processo é regulado pela ativação sucessiva de diferentes famílias de moléculas de adesão (*selectinas*, *moléculas de adesão intercelular* [ICAMs, do inglês, *intercellular adhesion molecules*] e *integrinas*) no endotélio inflamado, as quais se ancoram nos respectivos *contraligantes* no neutrófilo, capturando-o à medida que rola pela superfície, estabilizando sua interação com as células endoteliais e capacitando-o a migrar para fora do vaso (através do uso de outra molécula de adesão denominada PECAM [do inglês, *Platelet Endothelium Adhesion Molecule*]). O neutrófilo, então, é atraído até o patógeno invasor pela ação de substâncias químicas denominadas *quimiotaxinas*. Algumas dessas quimiotaxinas (como o tripeptídeo formil-Met-Leu-Fen) são liberadas pelo microrganismo, enquanto outras, como a C5a, são produzidas localmente ou, em alguns casos, liberadas (p. ex., quimiocinas, entre as quais a IL-8) por células próximas, como os macrófagos.

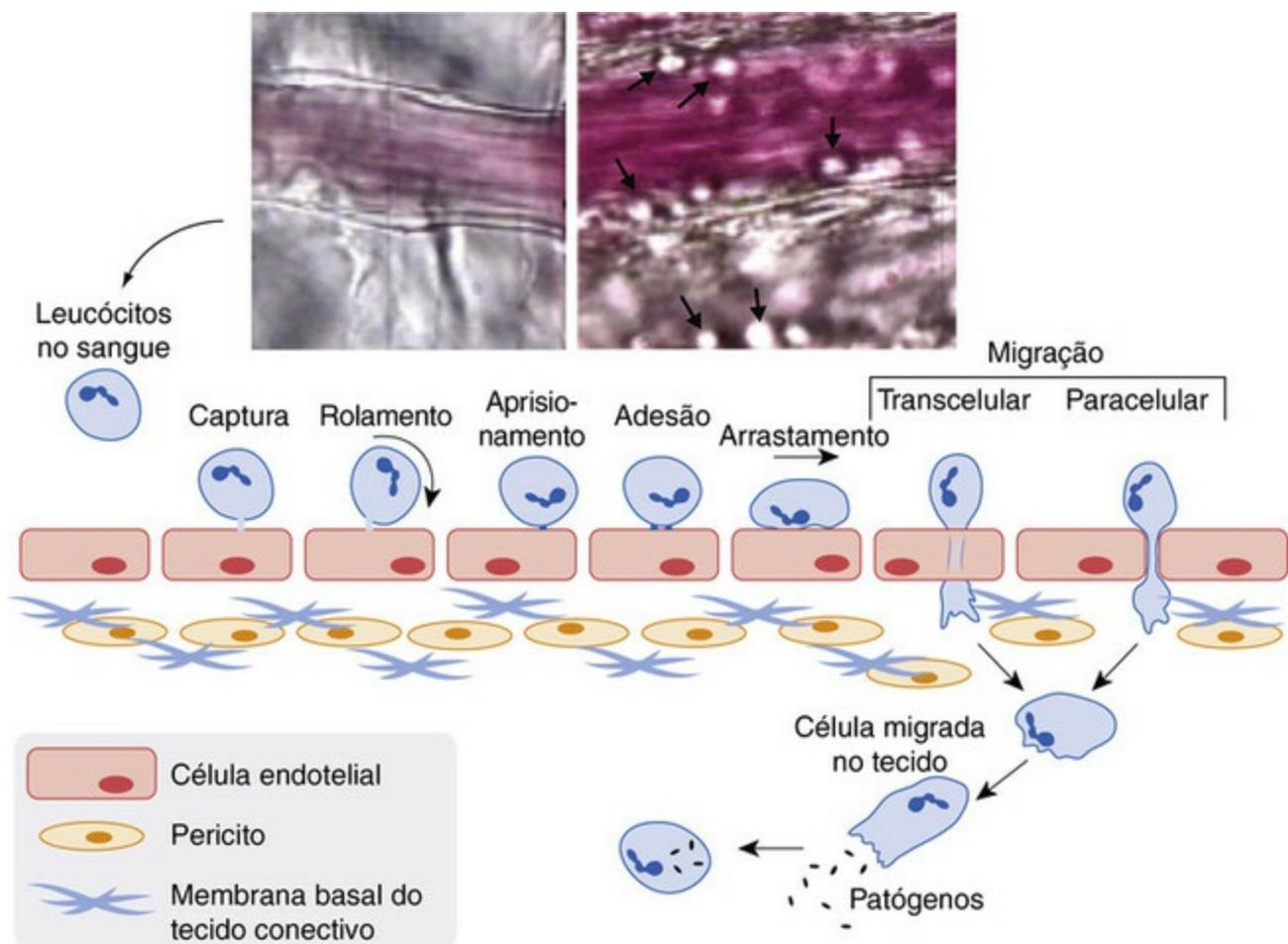


FIG. 6.2 Diagrama simplificado dos eventos que culminam na migração dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) em uma reação inflamatória aguda local.

Em resposta à ativação dos receptores de reconhecimento de padrões, os macrófagos teciduais liberam as citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α . Essas atuam nas células endoteliais das vênulas pós-capilares, provocando a exsudação de fluidos e a expressão de fatores de adesão que reconhecem contraligantes nos neutrófilos veiculados pelo sangue. Os neutrófilos livres na circulação sanguínea são inicialmente “capturados” por *seletinas* nas células endoteliais ativadas. Em seguida, rolam ao longo do endotélio até serem aprisionados pela ação das *integrinas* e aderirem à parede do vaso.

As células ativadas, em seguida, se arrastam ao longo do endotélio até encontrarem um lugar apropriado para a transmigração. Isso pode ocorrer de duas formas: em pequena parte dos casos, as células conseguem mesmo mover-se através das células endoteliais (*transmigração transcelular*); na maioria dos casos, os neutrófilos migram através das junções entre as células endoteliais (*transmigração paracelular*). Em qualquer dos casos, são recrutadas mais moléculas de adesão para guiar a célula pelos espaços.

Depois da transgressão desta barreira, as células migratórias necessitam agora migrar através dos espaços da camada de pericitos (células contráteis) que circundam as vênulas, e da membrana basal (constituída por tecido conectivo). Gradientes quimiotáticos, formados pela liberação de substâncias do patógeno, guiam a célula até seu alvo, onde esta pode matar ou fagocitar o invasor. De forma característica, os neutrófilos morrem depois desse evento e, nesse caso, entram em apoptose e são fagocitados pelos macrófagos, terminando o evento da inflamação.

Fotografia: Fotomicrografia da microcirculação normal e não inflamada do mesentério do rato (imagem à esquerda) e após um período de inflamação (imagem à direita). As setas indicam os neutrófilos aderindo ao epitélio, bem como alguns que já transmigraram. (Diagrama modificado de Nourshargh et al., 2010. Imagem cortesia de Drs. S. Yazid, G. Leoni e D. Cooper.)

Os neutrófilos são capazes de internalizar, matar e digerir os microrganismos. Assim como os eosinófilos, possuem receptores de superfície para C3b, que atua como uma *opsonina*, estabelecendo uma ligação entre o neutrófilo e a bactéria invasora. (Uma ligação

ainda mais eficaz pode ser construída através de anticorpos.) Os neutrófilos matam os microrganismos ao gerarem produtos tóxicos do oxigênio, entre outros mecanismos, e em seguida os digerem enzimaticamente. Se o neutrófilo for inadequadamente ativado, essas armas serão direcionadas inadvertidamente contra os tecidos do hospedeiro, causando lesão. Depois de liberarem seus compostos bioquímicos tóxicos, os neutrófilos sofrem apoptose e devem ser removidos pelos macrófagos. É essa massa de neutrófilos vivos e apoptóticos que constitui o “pus”.

Mastócitos

Por ser uma importante “célula-sentinela” que expressa TLRs, o mastócito também possui receptores de superfície para IgE e para as *anafilatoxinas* C3a e C5a. Os ligantes desses receptores desencadeiam a liberação de mediadores, assim como o faz um dano físico direto. Uma das principais substâncias liberadas é a *histamina*; outros mediadores incluem *heparina*, *leucotrienos*, *PGD₂*, *fator ativador de plaquetas (PAF)*, *fator de crescimento de nervos* e algumas *interleucinas* e proteases. Os mastócitos, em raras ocasiões, contêm pequenas quantidades de citocinas pré-formadas, as quais podem ser instantaneamente liberadas ao serem estimuladas. Isso os torna extremamente eficazes como agentes desencadeadores da resposta inflamatória.

Monócitos/macrófagos

Os monócitos seguem os polimorfos para dentro das lesões inflamatórias depois de um atraso temporal (por vezes, até de várias horas). A adesão ao endotélio e a migração pelo tecido seguem um padrão semelhante ao neutrofílico, embora a quimiotaxia dos monócitos envolva quimiocinas adicionais, como MCP-1³ (que, de forma suficientemente razoável, significa *Monocyte Chemoattractant Protein-1* [proteína quimiotática para monócitos-1]) e RANTES (que, de forma bastante *injustificada*, representa *Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted* [regulada sob ativação e expressa e secretada pela célula T normal]: aqui a nomenclatura imunológica superou-se!).

Uma vez nos tecidos, os monócitos sanguíneos se diferenciam em macrófagos.⁴ A célula recém-diferenciada pode adquirir um *fenótipo M1* ou *M2*, dependendo dos tipos de citocinas que secreta. Em geral, o fenótipo M1 é considerado pró-inflamatório, enquanto o fenótipo M2 provavelmente está mais envolvido na reparação e na cura dos tecidos. Estas células têm, de fato, uma gama de capacidades notáveis, sendo não só muito versáteis em suas funções, como também as melhores em muitas delas.

A ativação dos TLRs monócitos/macrófagos estimula a síntese e a liberação de quimiocinas e outras citocinas que atuam sobre as células endoteliais vasculares, atraem outros leucócitos para o local e produzem as manifestações sistêmicas da resposta inflamatória, como a febre. Os macrófagos internalizam debris teciduais e células mortas, bem como fagocitam e destroem a maioria dos (infelizmente nem todos) microrganismos. Os macrófagos também desempenham importante papel na *apresentação de antígenos*. Quando estimulados por glicocorticoides, os macrófagos secretam *anexina-1* (um potente polipeptídeo anti-inflamatório; [Cap. 33](#)), que controla o desenvolvimento da reação inflamatória local, limitando qualquer dano colateral.

Células dendríticas

Essas células estão presentes em numerosos tecidos, especialmente auxiliando barreiras funcionais (p. ex., a pele, onde, às vezes, são referidas como *células de Langerhans*, em homenagem a seu descobridor). Trata-se de um importante tipo de “célula-sentinela”, capaz de detectar a presença de patógenos e, ao ser assim ativada, migrar para os tecidos linfóides, onde desempenha papel significativo na apresentação de antígenos.

Eosinófilos

Essas células apresentam capacidades semelhantes às do neutrófilo, mas também são “armadas” com uma bateria de substâncias armazenadas em seus grânulos. Estes, ao serem liberados, matam os parasitas pluricelulares (p. ex., helmintos). Tais substâncias incluem a *proteína catiônica eosinofílica*, uma enzima *peroxidase*, a *proteína básica principal eosinofílica* e uma *neurotoxina*. O eosinófilo é considerado por muitos uma célula de importância fundamental na patogênese da fase tardia da asma, onde se sugere que as proteínas granulares secretadas causem lesão do epitélio bronquiolar (Fig. 28.4).

Basófilos

Em diversos aspectos, os basófilos se parecem com os mastócitos. Exceto em algumas doenças inflamatórias, como as infecções virais e as doenças mieloproliferativas, o conteúdo de basófilos nos tecidos é normalmente desprezível, sendo que, no indivíduo sadio, essas células correspondem a apenas < 0,1% dos leucócitos circulantes.

Células endoteliais vasculares

Atualmente, sabe-se que as células do endotélio vascular (Caps. 22 e 23), originalmente consideradas células de revestimento passivas, têm participação ativa na inflamação. As células endoteliais das pequenas arteríolas secretam óxido nítrico (NO), promovendo o relaxamento da musculatura lisa subjacente (Cap. 20), vasodilatação e aumento do aporte de plasma e células sanguíneas para a área inflamada. As células endoteliais das vênulas pós-capilares regulam a exsudação de plasma e, assim, o aporte de mediadores derivados do plasma (Fig. 6.1). As células endoteliais vasculares expressam diversas moléculas de adesão (moléculas das famílias ICAM e selectinas; Fig. 6.2), bem como uma variedade de receptores, entre os quais aqueles para histamina, acetilcolina e IL-1. Além do NO, essas células sintetizam e liberam os agentes vasodilatadores PGI₂ e PGE₂, o vasoconstritor endotelina, o ativador de plasminogênio, o PAF e diversas citocinas. As células endoteliais também participam da angiogênese que ocorre na fase de resolução da inflamação, durante a inflamação crônica e no câncer (Caps. 5 e 56).

Plaquetas

As plaquetas estão envolvidas principalmente na coagulação e nos fenômenos trombóticos (Cap. 24), mas também tomam parte na inflamação. Possuem receptores de baixa afinidade para IgE, e acredita-se que contribuam para a ocorrência da primeira fase da asma (Fig. 28.1). Além de gerarem tromboxana (Tx)A₂ e PAF, são capazes de produzir

radicais livres e proteínas catiônicas pró-inflamatórias. O fator de crescimento derivado de plaquetas contribui para os processos de reparo que se seguem às respostas inflamatórias ou às lesões nos vasos sanguíneos.

Células natural killer

As células *natural killer* (NK) constituem um tipo de linfócito especializado. Numa inversão incomum do conceito de receptor, as células NK matam seus alvos (p. ex., células infectadas por vírus ou células tumorais) que não possuem ligantes para seus próprios receptores inibitórios. Os ligantes em questão são as moléculas do *complexo de histocompatibilidade principal* (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*), e quaisquer células em que tais moléculas estejam ausentes tornam-se alvo do ataque das células NK. Essa estratégia é às vezes chamada de “estratégia da mamãe peru”.⁵ As proteínas do MHC são expressas na superfície da maioria das células do hospedeiro e, em termos simples, são específicas para cada indivíduo. Desse modo, ao reconhecê-las, as células NK conseguem evitar lesar as células próprias do hospedeiro. As células NK apresentam outras funções: são equipadas com receptores para Fc e, na presença de anticorpos dirigidos contra uma célula-alvo, podem matar essa célula por citotoxicidade dependente de anticorpos.

Resposta imune adaptativa

A resposta adaptativa fornece a base física para uma “memória imunológica”. Proporciona uma defesa mais poderosa do que a conferida pela resposta inata, além de ser altamente específica para o patógeno invasor. Neste capítulo, fazemos um esboço simplificado e enfatizamos os aspectos relevantes para compreender a ação dos fármacos; para uma abordagem mais detalhada, consulte os livros listados na seção Referências e Leitura Complementar, no final deste capítulo.

As principais células são os *linfócitos*, os quais são células de sobrevivência prolongada que derivam de células precursoras localizadas na medula óssea. Após serem liberados no sangue, os linfócitos amadurecem e passam a residir nos tecidos linfoides, como os linfonodos e o baço. Nesses locais, estão preparados para detectar, interceptar e identificar proteínas estranhas que lhes são apresentadas pelas *células apresentadoras de antígenos* (APCs, do inglês *antigen presenting cells*), como macrófagos ou células dendríticas. Os três grupos principais de linfócitos são:

- *Células B*, cuja maturação ocorre na medula óssea. São responsáveis pela produção de anticorpos (a resposta imune *humoral*).
- *Células T*, cuja maturação ocorre no timo. São importantes na fase de indução da resposta imune e nas reações imunológicas mediadas por células.



A resposta adaptativa

- A resposta imunológica adaptativa (específica, adquirida) potencializa a eficácia das

respostas inatas. Apresenta duas fases: fase de indução e fase efetora. Esta última possui componentes (i) mediados por anticorpos e (ii) mediados por células.

- Na *fase de indução*, ocorre a apresentação de antígenos para as células T *naive* que expressam correceptores CD4 ou CD8. Como resultado, desencadeia-se a seguinte proliferação:
 - as células T CD8 desenvolvem-se em células T citotóxicas, capazes de matar células infectadas por vírus;
 - as células T auxiliares (Th ou T-helper) CD4 são estimuladas por diferentes citocinas a se desenvolverem em células Th1, Th2, Th17 ou Treg;
 - as células Th1 desenvolvem-se em células liberadoras de citocinas ativadoras de macrófagos; estes, por sua vez, aliados às células T citotóxicas, controlam as respostas mediadas por células;
 - as células Th2 controlam as respostas mediadas por anticorpos através da estimulação da proliferação das células B, dando origem aos plasmócitos secretores de anticorpos e às células de memória;
 - as células Th17 são semelhantes às células Th1 e desempenham papel importante em algumas doenças humanas, como, por exemplo, a artrite reumatoide;
 - as células Treg restringem o desenvolvimento da resposta imune.
- A fase efetora depende das respostas mediadas por anticorpos e por células.
- Os anticorpos conferem:
 - ativação mais seletiva do complemento;
 - fagocitose de patógenos mais eficaz;
 - fixação mais eficiente a parasitas pluricelulares, facilitando sua destruição;
 - neutralização direta de alguns vírus e toxinas bacterianas.
- A resposta mediada por células:
 - células T citotóxicas CD8⁺, capazes de matar as células infectadas por vírus;
 - células T CD4⁺ secretoras de citocinas, que capacitam os macrófagos a destruir patógenos intracelulares, como o bacilo da tuberculose;
 - células de memória, que são condicionadas a reagir rapidamente a um antígeno conhecido;
 - ajudam na ativação das células B.
- Reações imunes que se desenvolvem de maneira inadequada são denominadas *reações de hipersensibilidade*.
Empregam-se fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores quando as respostas inflamatória e/ou imune protetoras normais fogem de controle.

- *Células NK* (natural killer), que, na verdade, fazem parte do sistema inato. São ativadas pelas *interferonas* e liberam grânulos citotóxicos que destroem as células-alvo identificadas como “estranhas” ou anormais.

Os linfócitos T e B expressam receptores específicos para antígenos que reconhecem e reagem com virtualmente todas as proteínas e todos os polissacarídeos estranhos que provavelmente encontraremos no decorrer da vida. Esse repertório de receptores é gerado de maneira aleatória e também reconhece proteínas “próprias”, além dos antígenos estranhos, caso a *tolerância* aos antígenos próprios não seja adquirida durante a vida fetal, através da deleção apoptótica dos clones de células T no timo que reconhecem os tecidos do próprio hospedeiro. As células dendríticas e os macrófagos envolvidos na resposta imune inata também desempenham papel relevante na prevenção das reações imunes prejudiciais direcionadas contra as próprias células do hospedeiro.

A resposta imune adaptativa ocorre em duas fases: a *fase de indução* e a *fase efetora*.

Fase de indução

Na fase de indução, o antígeno é “apresentado” às células T nos linfonodos pelos macrófagos ou por grandes *células dendríticas*. Em seguida, ocorrem interações complexas entre essas células T, células B e outras células T (Fig. 6.3). O antígeno pode ser parte de um patógeno invasor (p. ex., a cobertura de uma bactéria) ou pode ser liberado por um organismo desses (p. ex., uma toxina bacteriana), além de atuar como uma vacina ou uma substância experimentalmente introduzida em laboratório para estudar a resposta imune (p. ex., injeção de albumina de ovo em cobaia). As APCs ingerem e “processam” proteoliticamente o antígeno e, uma vez alcançados os linfonodos locais, “apresentam” os fragmentos em sua superfície aos linfócitos, em combinação com diversas moléculas do *complexo major de histocompatibilidade* (MHC; Fig. 6.4). Dois tipos de linfócitos “atendem” às APCs. Em geral, esses linfócitos são distinguidos pela presença de receptores *CD4* ou *CD8* em sua superfície. Esses *correceptores* cooperam com os principais receptores antígeno-específicos no reconhecimento antigênico. Macrófagos também possuem proteínas *CD4* de superfície.

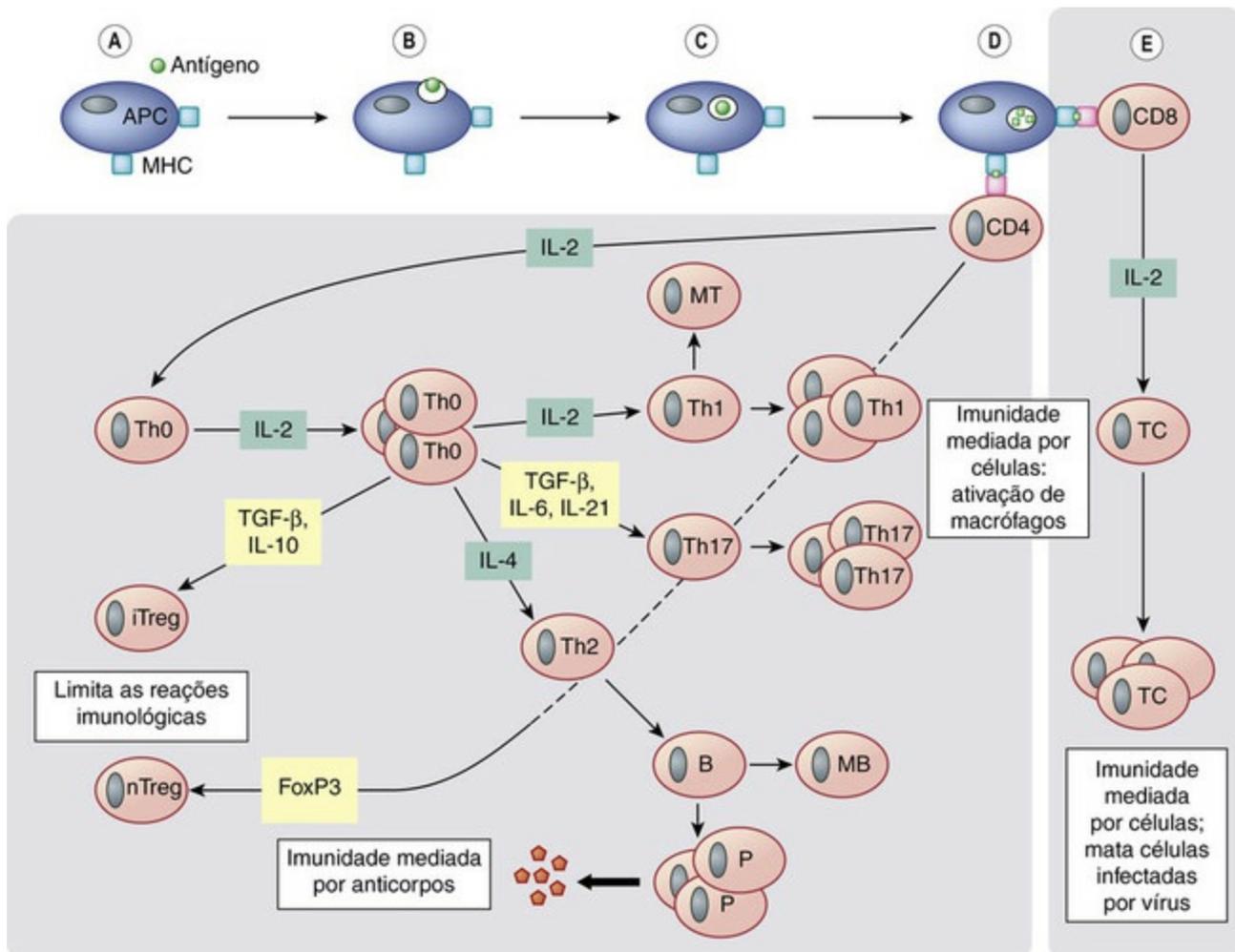


FIG. 6.3 Diagrama simplificado representando as fases indutora e efetora da ativação linfocitária. As células apresentadoras de antígeno (APCs, do inglês, *antigen-presenting cells*) ingerem e processam o antígeno (A–D). Em seguida, as APCs apresentam os fragmentos resultantes,

associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) de classe II, para células T CD4 *naive*, não comprometidas, ou associadas a moléculas de MHC de classe I para células T CD8 *naive*. Assim “armadas”, as células T CD4⁺ sintetizam e expressam receptores de interleucina (IL)-2, bem como liberam essa citocina, que, por sua vez, estimula as células de forma autócrina, promovendo a geração e proliferação de células T auxiliares zero (*T-helper zero*, Th0). As citocinas autócrinas (p. ex., IL-4) induzem a diferenciação de algumas células Th0 para dar origem a células Th2, que são responsáveis pelo desenvolvimento das respostas imunes mediadas por anticorpos. Essas células Th2 (e, às vezes, Th1) ativam e cooperam com as células B, que, por sua vez, proliferam e, por fim, dão origem a células B de memória (MB), além de plasmócitos (P) secretores de anticorpos. As células T que auxiliam as células B nesse caminho são referidas como células T_{FH} (do inglês *follicular homing*). Outras citocinas autócrinas (p. ex., IL-2) causam a proliferação de células Th0 para gerar células Th1, Th17 ou iTreg. As células Th1 e Th17 secretam citocinas que ativam macrófagos (responsáveis por algumas reações imunes mediadas pelas células). As células iTreg (Treg induzíveis, derivadas dos precursores Th0) e nTreg (Treg que ocorrem naturalmente, maturadas no timo) limitam e inibem o desenvolvimento da resposta imune, prevenindo, assim, a autoimunidade e a ativação excessiva da imunidade.

As células T CD8⁺ armadas (E) também sintetizam e expressam receptores de IL-2, que estimulam autocrinamente as células a proliferar e originar células T citotóxicas (TC). Estas, por sua vez, são capazes de destruir as células infectadas por vírus. A IL-2 secretada pelas células T CD4⁺ também participa da estimulação da proliferação das células T CD8⁺. Note que a “fase efetora” representada na ilustração refere-se à ação “protetora” da resposta imune. Quando a resposta se desenvolve de maneira inadequada – como nas condições inflamatórias crônicas, entre as quais a artrite reumatoide –, o componente Th1/Th17 da resposta imune torna-se dominante e ativa os macrófagos, induzindo-os a liberar IL-1 e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Esses dois mediadores, por sua vez, desencadeiam a liberação de quimiocinas e citocinas inflamatórias, que desempenham papel central na patologia da doença. TM e BM, células T de memória e células B de memória, respectivamente.

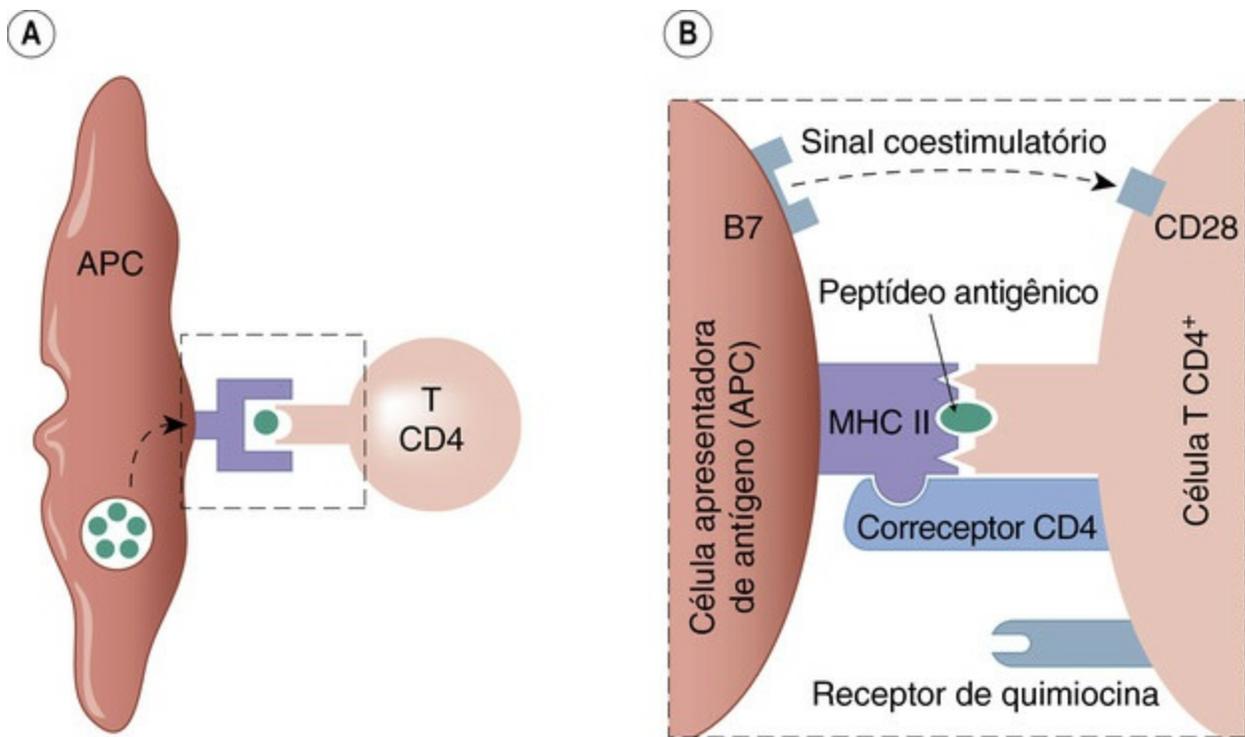


FIG. 6.4 Ativação de uma célula T por uma célula apresentadora de antígeno (APC, do inglês *antigen-presenting cell*).

[A] A APC encontra uma proteína estranha e a processa proteoliticamente em fragmentos peptídicos. O processo de ativação, então, se desenrola em três estágios: (i) Interação entre o complexo constituído pelos fragmentos peptídicos de antígeno derivado do patógeno e a molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) de classe II, e o receptor antígeno-específico presente na célula T; [B] (ii) Interação entre o correceptor CD4 expresso na célula T e uma molécula de MHC presente na APC. (iii) A proteína B7 na superfície da célula APC se liga ao CD28 na célula T, gerando um sinal coestimulatório. O correceptor CD4, aliado a um receptor para quimiocina da célula T, constitui os principais pontos de ligação para o vírus HIV (Fig. 52-3).

Os dois tipos de linfócitos envolvidos na resposta adaptativa são:

- Linfócitos Th CD4⁺ não comprometidos (*naive*), ou células precursoras de T “helper” (Thp), associadas a moléculas do MHC de classe II (Fig. 6.4).
- Linfócitos T CD8⁺ *naive* associados a moléculas do MHC de classe I.⁶

A ativação de uma célula T por uma APC requer a passagem de vários sinais entre ambas as células, nessa “sinapse imunológica” (Fig. 6.4; Medzhitov e Janeway, 2000). Após a ativação, as células T tanto geram IL-2 como adquirem receptores de IL-2. Alguns fármacos anti-inflamatórios potentes bloqueiam esse receptor, evitando, assim, a proliferação linfocitária (Cap. 26). A IL-2 apresenta ação *autócrina*,⁷ estimulando a proliferação e dando origem a um clone de células T denominadas células *Th0*. Essas células, dependendo do microambiente de citocinas prevalentes, dão origem a diferentes subgrupos de células auxiliares armadas. Essas “células auxiliares” são classificadas em quatro tipos principais, e cada tipo gera um perfil de citocinas característico, conta com um perfil de marcadores de superfície exclusivo e desempenha diferentes papéis na doença. Essas características são resumidas na Tabela 6.2.

Tabela 6.2**Subgrupos de linfócitos, respectivos papéis na defesa do hospedeiro e na relação com doenças inflamatórias**

Subgrupo de linfócito	Citocina estimuladora	Principal papel na resposta adaptativa	Principais citocinas produzidas	Papel na doença
Th0	IL-2	Atuar como tipo de célula precursora para nova diferenciação	–	–
Th1	IL-2	“Imunidade mediada por células” As citocinas liberadas por essas células: ativam macrófagos para fagocitose e destruição de microrganismos, e destruição de células tumorais; conduzem a proliferação e a maturação do clone em células <i>T</i> citotóxicas que matam as células hospedeiras infectadas por vírus; de forma recíproca, inibem a maturação de células Th2	IFN- γ , IL-2 e TNF- α	Diabetes melito insulina-dependente (Cap. 31), esclerose múltipla, úlcera péptica induzida por <i>Helicobacter pylori</i> (Cap. 30), anemia aplástica (Cap. 25) e artrite reumatoide (Cap. 26). Rejeição de aloenxerto
Th2	IL-4	“Imunidade humoral” As citocinas liberadas por essas células: estimulam as células B a proliferar e amadurecer em plasmócitos produtores de anticorpos; intensificam a diferenciação e a ativação de eosinófilos; e inibem, de forma recíproca, as funções Th1/Th17. Por esse motivo, muitas vezes são consideradas anti-inflamatórias	IL-4, IL-5, TGF- β , IL-10 e IL-13	Asma (Cap. 28) e alergia. A progressão da Aids está associada à perda de células Th1 e é favorecida pelas respostas Th2
Th17	TGF- β , IL-6 e IL-21	Tipo especializado de célula Th1	IL-17	Resposta à infecção, respostas imunes órgão-específicas e na patogênese de doenças como artrite reumatoide e esclerose múltipla
iTreg	IL-10 e TGF- β	Restrição da resposta imune, prevenindo a autoimunidade e reduzindo respostas inflamatórias potencialmente lesivas	IL-10 e TGF- β	A falha desse mecanismo pode provocar inflamação exacerbada
nTreg	Amadurecida no timo			

IFN, interferona; IL, interleucina; iTreg, células Treg induzíveis; nTreg, células Treg normais; TGF, fator de crescimento transformador (*transforming growth factor*); TNF, fator de necrose tumoral (*tumour necrosis factor*).

O conhecimento da relação existente entre os subgrupos de células T, seus respectivos perfis de citocinas e as condições patológicas podem ser usados para manipular as respostas imunes, com a finalidade de prevenir e tratar doenças. Atualmente, existem numerosos modelos experimentais em que a modulação do equilíbrio Th1/Th2 com as citocinas recombinantes ou antagonistas de citocinas altera o desfecho da doença.

Fase efetora

Na fase efetora, os linfócitos B e T se diferenciam tanto em *plasmócitos* como em *células de memória*. As células B plasmáticas produzem anticorpos específicos que, embora sejam eficazes no líquido extracelular, são incapazes de neutralizar patógenos junto às células. Os mecanismos imunológicos mediados pela célula T sobrepujam esse problema ao ativar os macrófagos ou destruir diretamente as células do hospedeiro infectadas por vírus. As *células de memória* antígeno-sensíveis são formadas quando o clone de linfócitos programados para responder ao antígeno é amplamente expandido após o primeiro contato com o microrganismo. Conferem maior rapidez e eficácia à resposta por exposição subsequente ao mesmo antígeno. Em certos casos, essa resposta é tão rápida e eficiente que, após a exposição, o patógeno jamais consegue recuperar uma posição segura. Os procedimentos de vacinação e imunização baseiam-se nesse fato.

Resposta mediada por anticorpos (humoral)

Existem cinco classes principais de anticorpos – IgG, IgM, IgE, IgA e IgD – que diferem entre si quanto a certos aspectos estruturais. São todas γ -globulinas (imunoglobulinas), que tanto reconhecem e interagem de forma específica com os antígenos (proteínas ou polissacarídeos estranhos ao hospedeiro) quanto ativam um ou mais componentes dos sistemas de defesa do hospedeiro.

▼ Um anticorpo consiste numa molécula proteica com formato de Y (Cap. 59), cujos braços do Y (as porções Fab) são os pontos de reconhecimento para antígenos específicos, e o tronco do Y (a porção Fc) ativa as defesas do hospedeiro. As células B, responsáveis pela produção de anticorpos, reconhecem as moléculas estranhas através dos receptores de superfície, que são essencialmente similares à imunoglobulina eventualmente produzida por todo o clone dessas células B. Os mamíferos abrigam um vasto número de clones de células B que produzem diferentes anticorpos com pontos de reconhecimento para os diferentes antígenos.

A indução das respostas mediadas por anticorpos varia de acordo com o tipo de antígeno. Para a maioria dos antígenos, em geral é necessário haver um processo de cooperação entre as células Th2 e B para que a resposta seja produzida. As células B também podem apresentar antígenos às células T, as quais, em resposta, liberam citocinas atuantes ainda sobre as próprias células B. Os glicocorticoides anti-inflamatórios (Caps. 26 e 33) e o fármaco imunossupressor **ciclosporina** (Cap. 26) afetam os eventos moleculares do estágio da indução. Os fármacos imunossupressores citotóxicos (Cap. 26) inibem a proliferação tanto das células B como das T. Os eicosanoides participam do controle desses processos, uma vez que as prostaglandinas da série E podem inibir a proliferação linfocitária, provavelmente por inibição da liberação de IL-2.

Como você já pode ter concluído, a capacidade de produzir anticorpos tem valor significativo para a sobrevivência. Crianças nascidas sem essa capacidade⁸ sofrem infecções de repetição, como pneumonia, infecções cutâneas e tonsilites. Antes do

advento dos antibióticos, essas crianças morriam no início da infância, sendo que, até hoje, elas necessitam de uma terapia de reposição regular com imunoglobulinas. Além de sua capacidade de neutralizar os patógenos, os anticorpos conseguem potencializar a eficácia e a especificidade das reações de defesa do hospedeiro de diversas formas.

Anticorpos e complemento

A formação do complexo antígeno-anticorpo expõe um local de ligação para o complemento no domínio Fc. Essa ligação ativa a sequência do complemento e determina a série de efeitos biológicos resultantes (Fig. 6.1). Essa via para ativação de C3 (*via clássica*) fornece uma via especialmente seletiva de ativação do complemento em resposta a um patógeno em particular, pois a reação antígeno-anticorpo iniciada não só constitui um evento de reconhecimento altamente específico, como também ocorre em íntima associação ao patógeno. A propriedade lítica do complemento pode ser empregada no aspecto terapêutico: anticorpos monoclonais (mAbs, do inglês *monoclonal antibodies*) e complemento podem ser empregados em associação para livrar a medula óssea de células cancerosas, complementando a quimioterapia ou a radioterapia (Cap. 56).

Anticorpos e fagocitose de bactérias

Quando os anticorpos se ligam aos respectivos antígenos presentes nos microrganismos através de suas porções Fab, o domínio Fc é exposto. As células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos) expressam receptores de superfície para essas porções Fc projetadas, os quais atuam como uma ligação altamente específica entre o microrganismo e o fagócito.

Anticorpos e citotoxicidade celular

Em alguns casos, a exemplo dos vermes parasitas, o invasor pode ser grande demais para ser ingerido pelos fagócitos. As moléculas de anticorpo podem estabelecer uma ligação entre o parasita e os leucócitos do hospedeiro (nesse caso, os eosinófilos), que, então, se tornam capazes de danificar ou destruir o parasita, empreendendo ações em sua superfície ou no meio extracelular. As células NK, aliadas aos receptores Fc, também podem matar as células-alvo recobertas com anticorpos (exemplificando a *citotoxicidade celular dependente de anticorpos*, ADCC).

Anticorpos e mastócitos ou basófilos

Os mastócitos e os basófilos possuem receptores para IgE, que é uma forma particular de anticorpo com capacidade de ligação (“fixação”) às membranas dessas células. Quando o anticorpo fixo na célula reage com um antígeno, um conjunto inteiro de mediadores farmacologicamente ativos é secretado. Essa reação bastante complexa é observada com frequência em todo o reino animal, e provavelmente é de valor para a sobrevivência do hospedeiro. Mesmo diante dessa constatação, seu significado biológico preciso não está completamente esclarecido, embora se admita que sua importância pode estar associada à atividade do eosinófilo na defesa contra os vermes parasitas. Quando indevidamente desencadeada por substâncias que não propriamente causam danos ao hospedeiro, é envolvida em certos tipos de reação alérgica, parecendo contribuir mais para a doença do

que para a sobrevivência no mundo moderno.

Resposta imune mediada por células

As células T citotóxicas (derivadas das células T CD8⁺) e as células Th1 (secretoras de citocinas) inflamatórias são atraídas para os pontos inflamatórios de modo semelhante aos neutrófilos e macrófagos, e estão envolvidas nas respostas mediadas por células (Fig. 6.3).

Células T citotóxicas

As células T citotóxicas armadas destroem os microrganismos intracelulares, como os vírus. Quando um vírus infecta uma célula de mamífero, a resultante resposta defensiva produz dois aspectos. A primeira etapa consiste na expressão de peptídeos de superfície celular derivados do patógeno, em associação com moléculas do MHC. A segunda etapa é o reconhecimento do complexo peptídeo-MHC por receptores específicos presentes nas células T citotóxicas (CD8⁺) (a Figura 6.4 mostra um processo semelhante envolvendo a célula T CD4⁺). As células T citotóxicas, então, destroem as células infectadas por vírus ao programá-las para sofrer apoptose. Para que o patógeno seja destruído, às vezes é necessária a cooperação dos macrófagos.

Células Th1 CD4⁺ ativadoras de macrófagos

Após serem ingeridos, alguns patógenos (p. ex., *Mycobacteria*, *Listeria*) sobrevivem e multiplicam-se no interior dos macrófagos. As células Th1 CD4⁺ armadas liberam citocinas que ativam os macrófagos para destruir os patógenos intracelulares. As células Th1 também recrutam macrófagos, liberando citocinas que atuam sobre as células do endotélio vascular (p. ex., TNF- α), bem como quimiocinas (p. ex., *fator quimiotáxico de macrófagos-1*; MCP-1) que atraem os macrófagos para os pontos de infecção.

Um complexo formado por peptídeos derivados do microrganismo e das moléculas de MHC é expresso na superfície do macrófago, sendo reconhecido pelas células Th1 secretoras de citocinas. Em seguida, essas células Th1 geram citocinas que capacitam os macrófagos a empreenderem seus mecanismos de destruição. Os macrófagos ativados (com ou sem patógenos intracelulares) constituem verdadeiras fábricas de produção de mediadores químicos, podendo gerar e secretar não só inúmeras citocinas, como também metabólitos tóxicos do oxigênio e proteases neutras capazes de matar os organismos extracelulares (p. ex., *Pneumocystis jiroveci* e helmintos), componentes do complemento, eicosanoides, NO, um fator estimulador de fibroblastos, pirogênios e o “fator tecidual”, que inicia a via extrínseca da cascata de coagulação (Cap. 24), além de vários outros fatores de coagulação. A reação mediada por células é a principal responsável pela rejeição de aloenxertos. Os macrófagos também são importantes na coordenação dos processos de reparo que devem ocorrer para permitir a resolução da inflamação.

A resposta imunológica específica mediada por células ou humoral se sobrepõe às reações vasculares e celulares inatas inespecíficas já descritas, tornando-as não só acentuadamente mais eficazes, como também significativamente mais seletivas para

determinados patógenos em particular.

Os eventos gerais das reações inflamatórias e de hipersensibilidade anteriormente especificados variam em alguns tecidos. Por exemplo, na inflamação das vias aéreas que ocorre na asma, os eosinófilos e os neuropeptídeos desempenham papel especialmente importante (Cap. 28). Na inflamação do SNC, a infiltração de neutrófilos é menor, e o influxo de monócitos é retardado, possivelmente devido à falta de expressão das moléculas de adesão no endotélio vascular do sistema nervoso central (SNC), bem como à deficiente geração de quimiocinas. Sabe-se, há muito tempo, que alguns tecidos – parênquima do SNC, câmara anterior do olho e testículos – são *locais imunologicamente protegidos*, no sentido de que um antígeno introduzido diretamente não provoca uma reação imune (esse aspecto poderia ser bastante desvantajoso para o hospedeiro). Todavia, a introdução de um antígeno já presente no parênquima do SNC em qualquer outra parte do organismo irá desencadear o desenvolvimento de respostas imunes/inflamatórias no SNC.

Respostas sistêmicas na inflamação

Além das alterações locais ocorridas em uma área inflamatória, com frequência ocorrem outras manifestações sistêmicas gerais da doença inflamatória, como febre, aumento da concentração de leucócitos no sangue (denominado *leucocitose*, ou *neutrofilia*, caso o aumento envolva apenas neutrófilos) e liberação de *proteínas de fase aguda* a partir do fígado. Essas proteínas incluem proteína C-reativa, α_2 -macroglobulina, fibrinogênio, α_1 -antitripsina, amiloide A sérico e alguns componentes do complemento. Ao mesmo tempo em que a função de muitos desses componentes ainda é discutível, muitos parecem apresentar algumas ações antimicrobianas. A proteína C-reativa, por exemplo, liga-se a alguns microrganismos, e o complexo resultante ativa o complemento. Outras proteínas removem o ferro (um nutriente essencial aos organismos invasores) ou bloqueiam as proteases, talvez protegendo o hospedeiro contra os piores excessos da resposta inflamatória.

Papel do sistema nervoso na inflamação

Nos últimos anos, tornou-se claro que o sistema nervoso central, o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso periférico desempenham importante papel na regulação da resposta inflamatória. Essa regulação se dá em vários níveis:

- *Sistema neuroendócrino*. O hormônio adenocorticotrófico (ACTH), liberado a partir da glândula adeno-hipófise em resposta ao ritmo circadiano endógeno, promove a liberação de cortisol a partir das glândulas suprarrenais. Esse hormônio desempenha papel crucial na regulação da função imunológica em todos os níveis, o que justifica o uso de fármacos glicocorticoides no tratamento da doença inflamatória. Esse tópico é explorado na íntegra nos [Capítulos 26](#) e [33](#).
- *Sistema nervoso central*. De maneira notável, existem citocinas (p. ex., IL-1) capazes de sinalizar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória diretamente ao cérebro,

através de receptores localizados no nervo vago. Essa sinalização pode gerar um “reflexo inflamatório” e desencadear a ativação da via colinérgica anti-inflamatória. Discussões interessantes sobre esse assunto estão em [Tracey \(2002\)](#) e [Sternberg \(2006\)](#).

- *Sistema nervoso autônomo*. Ambos os sistemas, simpático e parassimpático, podem influenciar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória. Em linhas gerais, esses sistemas exercem influências anti-inflamatórias. Receptores para norepinefrina e acetilcolina são encontrados nos macrófagos e em diversas células envolvidas na resposta imune, embora nem sempre seja evidente a origem de seus respectivos ligantes.
- *Neurônios sensoriais periféricos*. Alguns neurônios sensoriais liberam neuropeptídeos inflamatórios mediante estimulação adequada. Esses neurônios são aferentes delicados (fibras capsaicina-sensíveis de tipo C e A δ ; [Cap. 42](#)) dotados de receptores específicos em suas terminações periféricas. As cininas, a 5-hidroxitriptamina e outros mediadores químicos gerados durante a inflamação atuam nesses receptores e estimulam a liberação de neuropeptídeos, tais como taquicininas (neurocinina A, substância P) e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, do inglês, *calcitonin gene-related peptide*), que apresentam ações pró-inflamatórias e álgicas. Os neuropeptídeos são considerados novamente no [Capítulo 18](#).

Respostas inflamatórias e imunológicas indesejadas

A resposta imunológica precisa manter um equilíbrio delicado. De acordo com uma corrente de pensamento, um sistema imune à prova de infecções seria uma possibilidade, mas custaria caro ao hospedeiro. Diante dos cerca de 1 trilhão de potenciais pontos antigênicos existentes no hospedeiro, um sistema “superimune” desse tipo seria mil vezes mais propenso a atacar o próprio hospedeiro e desencadear *doenças autoimunes*. Além disso, não raro, encontram-se substâncias normalmente inócuas, como pólen ou amendoim, que às vezes, inadvertidamente, ativam o sistema imunológico. Quando isso acontece, a própria inflamação resultante causa danos e pode ser responsável pelos principais sintomas de doença – seja de forma aguda, como, por exemplo, na anafilaxia, seja de modo crônico, como, por exemplo, na asma ou na artrite reumatoide. Em qualquer caso, pode haver necessidade de se instituir uma terapia anti-inflamatória ou imunossupressora.

▼ As respostas imunes indesejadas, denominadas reações *alérgicas* ou de *hipersensibilidade*, são geralmente classificadas em quatro tipos.

Hipersensibilidade de tipo I

▼ A hipersensibilidade de tipo I (com frequência conhecida simplesmente como “alergia”), também chamada *hipersensibilidade imediata* ou *anafilática*, ocorre em indivíduos cuja resposta predominante ao antígeno é do tipo Th2, em vez de Th1. Em

tais indivíduos, substâncias que não são inerentemente nocivas (p. ex., grãos de pólen, ácaros presentes na poeira doméstica, certos alimentos ou fármacos, pelos de animais e assim por diante) induzem a produção de anticorpos do tipo IgE.⁹ Esses anticorpos fixam-se aos mastócitos residentes nos pulmões, bem como aos eosinófilos. Um contato subsequente com a mesma substância provoca liberação de histamina, PAF, eicosanoides e citocinas. Os efeitos podem ficar restritos ao nariz (febre do feno), à árvore brônquica (fase inicial da asma), à pele (urticária) ou ao trato gastrointestinal. Em alguns casos, a reação é mais generalizada e produz choque anafilático, que pode ser uma condição severa envolvendo risco de morte. Alguns efeitos indesejados importantes incluem as respostas de hipersensibilidade anafilática (Cap. 57).

⁹Tais indivíduos são denominados "atópicos" (do grego "fora de lugar").

Hipersensibilidade de tipo II

▼ A hipersensibilidade de tipo II, também chamada *hipersensibilidade citotóxica dependente de anticorpo*, ocorre quando os mecanismos anteriormente destacados são dirigidos contra células do hospedeiro que são (ou aparentam ser) estranhas. Exemplificando, células do hospedeiro modificadas pela ação de fármacos às vezes são confundidas pelo sistema imunológico com proteínas estranhas, evocando a formação de anticorpos. A reação antígeno-anticorpo desencadeia a ativação do complemento (e suas sequelas), além de induzir o ataque das células NK. Esse mecanismo está envolvido na modificação, induzida por certos fármacos, de neutrófilos, levando à *agranulocitose* (Cap. 56), ou de plaquetas, com conseqüente *púrpura trombocitopênica* (Cap. 24). Essas reações de tipo II também estão implicadas em alguns tipos de *tireoidite autoimune* (p. ex., *doença de Hashimoto*; Cap. 34).

Hipersensibilidade de tipo III

▼ A hipersensibilidade de tipo III, também chamada *hipersensibilidade mediada por complexo*, ocorre quando anticorpos reagem com antígenos *solúveis*. Os complexos antígeno-anticorpo podem ativar o complemento ou fixar-se nos mastócitos, estimulando a liberação de mediadores.

Um exemplo experimental desse tipo de hipersensibilidade é a *reação de Arthus*, que ocorre se uma proteína estranha for injetada por via subcutânea em um coelho ou cobaia que apresentem altas concentrações séricas de anticorpos. No intervalo de três a oito horas, o local de injeção se torna avermelhado e inchado, porque os complexos antígeno-anticorpo precipitam-se nos pequenos vasos sanguíneos e ativam o complemento. Os neutrófilos são atraídos e ativados (pelo fragmento C5a), gerando espécies reativas de oxigênio e secretando enzimas.

Os mastócitos também são estimulados pelo C3a a liberar mediadores. O dano causado por esse processo está envolvido na *doença do soro*. Essa doença ocorre quando

o antígeno persiste no sangue após a sensibilização e provoca uma reação severa, semelhante à resposta ao feno mofado (conhecida como *pulmão de fazendeiro*) e às reações que ocorrem em certos tipos de doenças autoimunes renais e arteriais. A hipersensibilidade de tipo III também está implicada no *lúpus eritematoso* (doença inflamatória autoimune crônica).

Hipersensibilidade de tipo IV

▼ O protótipo da hipersensibilidade de tipo IV (também conhecida como *hipersensibilidade mediada por células* ou *tardia*) é a *reação da tuberculina*, que consiste numa resposta inflamatória local, observada quando proteínas derivadas de culturas de bacilo da tuberculose são injetadas na pele de um indivíduo já sensibilizado por uma infecção ou imunização prévia. Há estimulação de uma resposta imune celular “inadequada”, acompanhada pela infiltração de células mononucleares e liberação de várias citocinas. A hipersensibilidade mediada por células também constitui a base da reação observada em outras infecções (p. ex., caxumba e sarampo), bem como após a picada de mosquitos e carrapatos. É igualmente importante nas reações cutâneas a fármacos ou compostos químicos industriais ([Cap. 57](#)), em que esses compostos químicos (denominados *haptenos*) se combinam às proteínas da pele para formar a substância “estranha” indutora da resposta imune celular ([Fig. 6.3](#)).

Em essência, a atividade de células T inadequadamente desenvolvidas está por trás de todos os tipos de hipersensibilidade, iniciando as reações de tipos I, II e III, e participando tanto da iniciação quanto da fase efetora da reação de tipo IV. Tais reações constituem a base de um grupo de doenças autoimunes clinicamente importantes. Fármacos imunossupressores ([Cap. 26](#)) e/ou glicocorticoides ([Cap. 33](#)) são rotineiramente empregados no tratamento desses distúrbios.

O desfecho da resposta inflamatória

É importante não perder de vista o fato de que a resposta inflamatória constitui um mecanismo de defesa, e não uma doença em si. Seu papel consiste em restaurar a estrutura e a função normal do tecido infectado ou lesionado e, na vasta maioria dos casos, é isso que ocorre. As fases de cicatrização e resolução da resposta inflamatória constituem um processo ativo, e não apenas “ocorrem”, na ausência de mais inflamação. Essa é uma área que ainda está começando a ser compreendida, mas já está claro que utiliza uma gama exclusiva de mediadores e citocinas (incluindo vários fatores de crescimento, anexina-A1, lipoxinas, resolvinas e IL-10; [Cap. 18](#)) para finalizar a inflamação residual e promover remodelamento e reparo no tecido lesionado.

Em alguns casos, a cura estará completa, mas, se tiver ocorrido muito dano, a reparação é normalmente necessária e isso pode resultar na formação de cicatriz. Diante da persistência do patógeno, é provável que a resposta inflamatória aguda se transforme numa resposta inflamatória crônica. Essa é uma reação lenta e latente, que pode manter-

se indefinidamente, destruir tecidos e promover a proliferação de células e tecido conjuntivo. Os principais tipos celulares encontrados nas áreas de inflamação crônica são as células mononucleares e as células anormais derivadas de macrófagos. No processo de cura ou inflamação crônica, fatores de crescimento desencadeiam angiogênese e promovem deposição de fibroblastos, formando um tecido fibroso. Infecções causadas por alguns microrganismos, como sífilis, tuberculose e lepra, exibem, desde o início, os sinais característicos da inflamação crônica. Os componentes de células e de mediadores desse tipo de inflamação também são encontrados em diversas doenças autoimunes crônicas e das doenças de hipersensibilidade – talvez até mesmo na maioria delas –, sendo alvos importantes para a ação de fármacos.

Referências e leitura complementar

Respostas inata e adaptativa

- Abbas, A. K., Murphy, K. M., Sher, A. Functional diversity of helper lymphocytes. *Nature*. 1996; 383:787–793. (Excelente revisão, diagramas úteis; recomendável para abordagem de células Th1 e Th2, bem como de seus respectivos subgrupos de citocinas)
- Adams, D. H., Lloyd, A. R. Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet*. 1997; 349:490–495. (Revisão excelente)
- Balamayooran, T., Balamayooran, G., Jeyaseelan, S. Review: Toll-like receptors and NOD-like receptors in pulmonary antibacterial immunity. *Innate Immun.* 2010; 16:201–210. (Apesar de se focar no pulmão, essa revisão é uma boa introdução aos TRLs)
- Delves, P. J., Roitt, I. M. The immune system. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343:37–49. [108-117]. (Boa revisão geral sobre o sistema imune – um minilivro-texto sobre as principais áreas da imunologia; figuras tridimensionais em cores)
- Gabay, C., Kushner, I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:448–454. (Lista as proteínas de fase aguda e delinea os mecanismos que controlam sua síntese e liberação)
- Kärre, K., Welsh, R. M. Viral decoy vetoes killer cell. *Nature*. 1997; 386:446–447.
- Kennedy, M. A. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2010; 40:369–379. (Essa pequena revisão, escrita para veterinários, é uma introdução sobre o tema de fácil leitura)
- Kay, A. B. Allergic diseases and their treatment. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:30–37. [109-113]. (Abrange a atopia e as células Th2, o papel das citocinas Th2 nas alergias, IgE, os principais tipos de alergia e novas abordagens terapêuticas)
- Mackay, C. R., Lanzavecchia, A., Sallusto, F. Chemoattractant receptors and immune responses. *Immunologist*. 1999; 7:112–118. (Breve revisão didática, que abrange o papel dos agentes quimiotáticos na orquestração das respostas imunes – tanto a reação inata como as respostas Th1 e Th2)
- Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1:135–145. (Excelente revisão sobre o papel dos receptores Toll-símile (a) na detecção de infecções microbianas e (b) na ativação das respostas inata e não adaptativa, as quais, por sua vez, conduzem às respostas adaptativas antígeno-específicas)
- Medzhitov, R., Janeway, C. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343:338–344. (Abordagem notavelmente clara dos mecanismos envolvidos na imunidade inata e sua importância para a resposta imune adaptativa)

Mills, K. H. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38:2636–2649. (Esse artigo aborda a biologia das células Th17 – uma adição relativamente recente à nossa compreensão sobre a biologia Th. Acessível e trazendo bons diagramas)

Murphy, P. M. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat. Immunol.* 2001; 2:116–122. (Excelente descrição da interação viral/sistema imunológico)

Nourshargh, S., Hordijk, P. L., Sixt, M. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11:366–378. (Revisão excelente das correntes mais recentes sobre transmigração de leucócitos através dos vasos sanguíneos. Contém diagramas excelentes. Recomendado)

Parkin, J., Cohen, B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001; 357:1777–1789. (Revisão competente e direta sobre o papel do sistema imunológico no reconhecimento, expulsão e erradicação de patógenos, bem como na reação contra moléculas estranhas ao organismo)

Sternberg, E. M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6:318–328. (Esse artigo e também o artigo de Tracey [ver adiante] são revisões excelentes e de fácil leitura, que abordam o papel do SNC na inflamação. Ambos contêm bons diagramas)

Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., Flavell, R. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012; 481:278–286. (Revisão excelente e de fácil compreensão para quem quer manter-se atualizado nessa área)

Takeda, K., Akira, S. Toll receptors and pathogen resistance. *Cell Microbiol.* 2003; 5:143–153. (Revisão útil e de fácil leitura. Também trata da sinalização do receptor Toll com certa profundidade)

Tracey, K. J. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002; 420:853–859.

Vasselon, T., Detmers, P. A. Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect. Immun.* 2002; 70:1.033–1.041. (Outra revisão abrangente sobre esse importante tópico)

Wills-Karp, M., Santeliz, J., Karp, C. L. The germless theory of allergic diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1:69–75. (Discute a hipótese de que as infecções ocorridas no início da infância inibam a tendência ao desenvolvimento de doença alérgica)

Livros

Dale M.M., Foreman J.C., Fan T.-P., eds. Textbook of Immunopharmacology, third ed., Oxford: Blackwell Scientific, 1994. (Infelizmente, agora não está sendo produzido, mas, se você conseguir um exemplar de segunda mão, esse excelente livro contém muitas seções relevantes para este capítulo)

Murphy, K. M., Travers, P., Walport, M. Janeway's Immunobiology, eighth ed., London: Taylor & Francis, 2011. (Um livro clássico, totalmente atualizado e disponível também como e-book. Diagramas excelentes)

Nijkamp F.P., Parnham M., eds. Principles of Immunopharmacology, third ed., Basle: Birkhauser, 2011. (Última versão de um popular livro que aborda a maioria dos tópicos na maior profundidade possível. Bem escrito e ilustrado. Recomendado)

Serhan C., Ward P.A., Gilroy D.W., eds. Fundamentals of Inflammation. New York: Cambridge University Press, 2010. (Um tipo de livro diferente. Os tópicos individuais são escritos por especialistas das diversas áreas e combinados em um volume único. Um volume confiável e de fácil compreensão que dá acesso ao pensamento de ponta no assunto. Recomendado)

¹Um imunologista referiu-se à resposta inata como resposta “de reação reflexa” à infecção – eis uma excelente descrição.

²O nome, que, em tradução livre a partir do alemão, significa “Incrível!” ou “Eureca!”, permaneceu firmemente ligado a

essa família.

³O vírus da imunodeficiência humana-1 liga-se à glicoproteína de superfície CD4 existente em monócitos/macrófagos, porém consegue penetrar na célula somente após ligar-se também aos receptores de MCP-1 e RANTES. Esse é um caso em que o sistema da imunidade inata ajuda inadvertidamente o inimigo.

⁴Literalmente, "grandes comedores", em comparação com os neutrófilos. Estes eram chamados de micrófagos ou "pequenos comedores".

⁵Richard Dawkins, em *River out of Eden*, citando o zoólogo Schliedt, explica que a "regra geralmente utilizada pela mãe peru para identificar eventuais ladrões de ninho é assustadoramente agressiva; atacar qualquer coisa que se mova nas proximidades do ninho, exceto se essa coisa fizer barulho parecido com aquele de um bebê peru" (citado por [Kärre & Welsh, 1997](#)).

⁶A principal razão pela qual se torna difícil realizar transplante de órgãos de um indivíduo a outro, como no caso do transplante renal, é que as moléculas de MHC dos indivíduos envolvidos são diferentes. Os linfócitos do paciente receptor irão reagir contra as moléculas de MHC não próprias (*alogênicas*) existentes no tecido do doador. Este, por sua vez, provavelmente será rejeitado através de uma reação imunológica rápida e poderosa.

⁷Sinalização "autócrina" refere-se à ação do mediador que ocorre sobre a mesma célula que o liberou. A sinalização "parácrina" significa que o mediador atua nas células adjacentes.

⁸Principalmente rapazes: A "agamaglobulinemia de Bruton" é causada por um defeito na tirosina quinase (Btk) codificada no cromossomo X (Colonel Bruton foi chefe de pediatria no hospital militar Walter Reid).

Métodos e medidas em farmacologia

Considerações gerais

Nos [Capítulos 2 e 3](#), enfatizamos que os fármacos, por serem moléculas, produzem efeito ao interagir com outras moléculas. Essa interação pode afetar todos os níveis da organização biológica, desde moléculas até populações humanas.¹

Gaddum, farmacologista pioneiro, afirmou em 1942: “Um ramo da ciência chega à maioria quando se torna quantitativo”. Neste capítulo, consideraremos os princípios de medida nos diversos níveis de organização, dos métodos laboratoriais aos estudos clínicos. A avaliação da ação de um fármaco em nível populacional pertence ao campo da farmacoepidemiologia e da farmacoeconomia ([Cap. 1](#)), disciplinas que vão além do escopo deste livro.

Inicialmente, examinaremos os princípios gerais dos ensaios biológicos e a respectiva aplicação aos estudos em seres humanos; vamos descrever o desenvolvimento de modelos animais para vencer a lacuna da extrapolação entre fisiologia animal e doenças humanas; a seguir, discutiremos os aspectos dos estudos clínicos usados para avaliar a eficácia terapêutica em âmbito clínico; finalmente, consideraremos os princípios do balanceamento entre riscos e benefícios. O projeto experimental e a análise estatística se revelam essenciais para a interpretação de qualquer tipo de informação farmacológica. [Kirkwood e Sterne \(2003\)](#) oferecem uma ótima introdução sobre o assunto.

¹Considere os efeitos da cocaína no crime organizado, dos organofosforados usados como “gases dos nervos” na estabilidade das ditaduras ou dos anestésicos para a exequibilidade dos procedimentos cirúrgicos como exemplos de interações moleculares que afetam o comportamento de populações e sociedades.

Ensaio biológico

Definido como a estimativa da concentração ou da potência de uma substância ao se medir a resposta biológica produzida, o ensaio biológico desempenhou papel-chave no desenvolvimento da farmacologia. É necessário empregar métodos de quantificação dos efeitos dos fármacos para que possamos comparar as propriedades de diversas substâncias ou da mesma substância em diversas condições. Desse modo, os ensaios biológicos são usados para:

- medir a atividade biológica de substâncias novas ou quimicamente indefinidas;

- investigar a função dos mediadores endógenos;
- medir a toxicidade e os efeitos indesejáveis dos fármacos.

▼ Os ensaios biológicos desempenham papel essencial no desenvolvimento de novos fármacos, assunto discutido no [Capítulo 60](#).

O uso do ensaio biológico para medir a *concentração* de fármacos e outras substâncias ativas no sangue ou outros fluidos corporais – até então, uma tecnologia – foi agora amplamente suplantado pelas técnicas da Química Analítica.

Muitos hormônios e mediadores químicos foram descobertos pelos efeitos biológicos que produzem. Por exemplo, a propriedade dos extratos da neuro-hipófise de causar aumento na pressão arterial e contração do útero foi observada no início do século XX. Procedimentos de ensaios quantitativos com base nessas ações permitiram uma preparação-padrão do extrato que foi estabelecida por um acordo internacional em 1935. Ao se adotarem esses ensaios, demonstrou-se que dois peptídeos distintos – a vasopressina e a ocitocina – eram responsáveis, sendo finalmente identificados e sintetizados em 1953. Os ensaios biológicos já haviam revelado muitas informações sobre síntese, armazenamento e liberação dos hormônios, e se revelaram de valor inestimável para sua purificação e identificação. Atualmente, já não são necessários mais cinquenta anos de laboriosos ensaios biológicos para identificar novos hormônios antes de sua caracterização química,² mas eles ainda são muito importantes. O crescimento recente dos *biofármacos* ([Cap. 59](#)) como agentes terapêuticos registrados baseou-se em técnicas de ensaios biológicos e no estabelecimento de preparações-padrão. Os biofármacos, sejam os derivados de recursos naturais (p. ex., anticorpos monoclonais, vacinas), sejam os que provêm de técnicas moleculares como a do DNA recombinante (p. ex., eritropoetina), tendem a variar de um lote para outro, e necessitam ser padronizados em relação à sua atividade biológica. Os diferentes padrões de glicosilação, por exemplo, que não são detectados por técnicas de imunoenaios, podem afetar a atividade biológica.

²Em 1988, um grupo japonês ([Yanagisawa et al., 1988](#)) descreveu, em um único e notável artigo, o ensaio biológico, a purificação, a análise e a síntese química, bem como a clonagem do DNA de um novo peptídeo vascular, a *endotelina* ([Cap. 22](#)).

Sistemas de testes biológicos

Atualmente, um importante uso dos ensaios biológicos é o fornecimento de informações que preveem os efeitos de fármacos no uso clínico (em que o objetivo é melhorar a função dos pacientes afetados pelos efeitos de doenças). A escolha de sistemas de testes laboratoriais (“modelos” *in vitro* e *in vivo*) que fundamentem essa previsibilidade é um aspecto importante da farmacologia quantitativa.

Por volta dos anos de 1960, os farmacologistas adotaram o uso de órgãos isolados e animais de laboratório (em geral, anestesiados) para experimentos quantitativos e

desenvolveram os princípios do ensaio biológico de modo a permitir medições confiáveis com esses sistemas de ensaio, por vezes difíceis e imprevisíveis.

Ensaio biológicos em diferentes sistemas de teste podem ser realizados em paralelo para revelar o perfil da atividade de um mediador desconhecido. Vane e seus colaboradores estudaram a geração e a destruição de substâncias endógenas ativas, como os prostanoídes sanguíneos (Cap. 17), por meio da técnica da *cascata de superfusão*, medindo a contração ou o relaxamento de uma série de preparações-teste de músculo liso, escolhidas para discriminar os diferentes constituintes ativos da amostra. Essa técnica tem valor inestimável no estudo da produção e do destino dos mediadores de vida curta, como prostanoídes e óxido nítrico (Cap. 20).

Esses sistemas de ensaio “tradicionais” visam à ação fisiológica dos fármacos – *grosso modo*, o meio da hierarquia organizacional apresentado na Figura 7.1. Os desenvolvimentos posteriores ampliaram a gama de modelos disponíveis nas duas direções, para o lado molecular e para o lado clínico. As provas de aglutinação (Cap. 3) e o uso de linhagens de células projetadas para expressar receptores normais, mutados e moléculas de sinalização são agora amplamente utilizados. Técnicas baseadas em cristalografia de raio X, espectroscopia de ressonância magnética nuclear e sinais de fluorescência têm trazido mais clareza quanto à ação dos fármacos em nível molecular (revisões de Lohse *et al.*, 2012; Nygaard *et al.*, 2013), permitindo, pela primeira vez, a medição e a detecção dos eventos moleculares iniciais. De fato, a atual gama de técnicas disponíveis para a análise dos efeitos dos fármacos em níveis molecular e celular é impressionante e está se expandindo rapidamente. Um bom exemplo disso (Fig. 7.2) é o uso de separação com células ativadas pela fluoresceína (FACS) para medir o efeito de um corticosteroide na expressão de uma proteína marcadora de superfície celular pelos monócitos sanguíneos humanos. Atualmente, ensaios celulares quantitativos desse tipo são amplamente usados em farmacologia.

Nível de organização biológica	Sistema de testes (exemplos)	Medidas de resposta (exemplos relacionados à analgesia)	Métodos
População e sociedade ↔ Família	Grupo socioeconômico Membros da família do paciente	Impacto em despesas com saúde, custos sociais, custos por incapacidade, prevalência da doença Impacto nos relacionamentos, perspectivas de trabalho, risco de suicídio	Farmacoeconomia e farmacoepidemiologia Medicina social Socioeconômicos
Paciente ↔ Indivíduo — Voluntário humano ↔ Animal experimental	Pacientes em tratamento Indivíduos sadios normais	Alívio da dor, melhora da deficiência etc. Intensidade da dor e limiar de dor subjetivos	Ensaios clínicos Farmacologia clínica Clínicos
Sistema fisiológico ↔ Tecido e órgão ↔ Célula ↔ AÇÃO DO FÁRMACO Molécula	Rato, camundongo, primata etc. SNC Medula espinhal Neurônios da medula espinhal Linhagens de células transfectadas Receptor da substância P (NK-1)	Respostas comportamentais aos estímulos nociceptivos e inócuos Respostas reflexas aos estímulos nociceptivos Respostas sinápticas no corno dorsal Respostas da membrana Respostas dos segundos mensageiros Estudos de ligação em receptores clonados expressos em linhagens celulares	} Fisiológicos } Celulares } Moleculares Métodos laboratoriais

FIG. 7.1 Níveis de organização biológica e tipos de medidas farmacológicas.

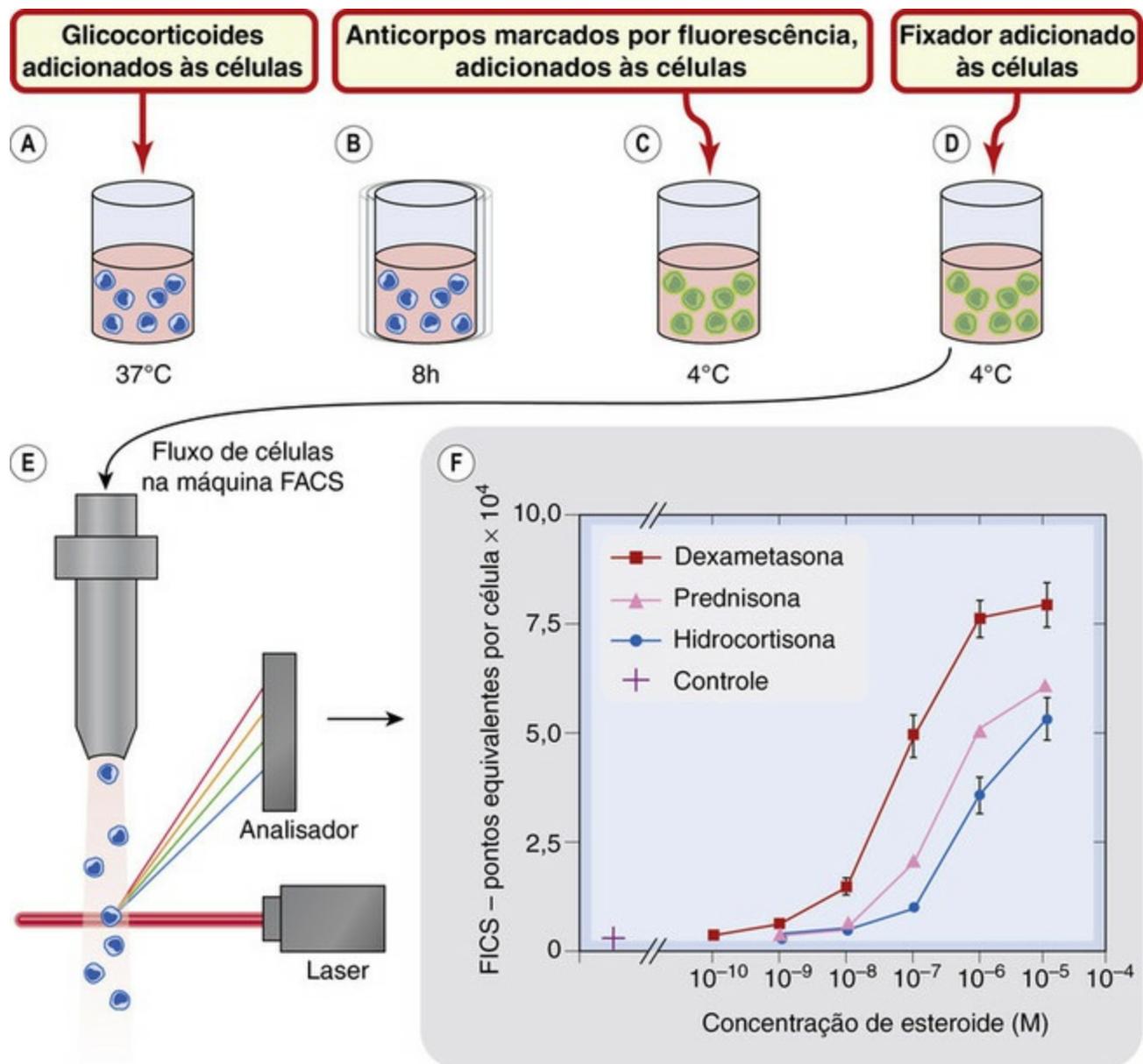


FIG. 7.2 Medição do efeito dos fármacos glicocorticoides na expressão do receptor de superfície celular usando FACS (separação de células ativada por fluorescência). A tecnologia FACS permite a detecção e a medição de anticorpos marcados por fluorescência ligados a estruturas de células individuais. Nesse experimento, é testado o efeito de três glicocorticoides na expressão de um receptor removedor de hemoglobina de superfície celular (CD 163). [A] Monócitos humanos foram isolados do sangue venoso e [B] incubados por oito horas, sozinhos ou com diversas concentrações dos glicocorticoides dexametasona, prednisona ou hidrocortisona (Caps. 26 e 33). [C] Em seguida, as células foram colocadas no gelo e incubadas com anticorpos marcados por fluorescência dirigidos ao receptor. [D] Após, as células foram fixadas, lavadas e [E] sujeitas à análise FACS. De acordo com essa técnica, as células fluem por um pequeno tubo e são escaneadas por laser. A luz refletida é, então, analisada pela utilização de filtros (de modo que possam ser usadas marcas fluorescentes de diferentes cores), e os dados são recolhidos como *unidades de intensidade de fluorescência*, comparados com um padrão (FITC) e expressos como “equivalentes FITC” para produzir os resultados finais [F], que podem ser convertidos numa curva log da concentração convencional. (Os dados são cortesia de N Goulding.)

Essas abordagens têm implicações importantes para o entendimento básico da ação dos fármacos, bem como para o respectivo desenho, mas a necessidade de medição dos efeitos dos fármacos em níveis fisiológico e terapêutico permanece – esse é o foco do presente capítulo.

Preencher a lacuna entre eventos em nível molecular e em termos fisiológico e

terapêutico apresenta dificuldades, pois, com frequência, as doenças humanas não podem ser reproduzidas com precisão em animais experimentais. O uso de animais transgênicos para simular as doenças humanas é discutido mais adiante, com mais detalhes.

Princípios gerais dos ensaios biológicos

O uso de padrões

Em 1950, J. H. Burn assinalou: “Atualmente, os farmacologistas repelem o braço do rei, mas têm de engolir o sapo, o rato e o camundongo, isso para não falar do porquinho-da-índia e do pombo”. Burn fazia referência ao fato de que o “braço do rei” (a braça) fora abandonado havia muito tempo como unidade de comprimento, enquanto a atividade dos fármacos continuava a ser definida em termos da dose necessária para causar, por exemplo, vômito em um pombo ou parada cardíaca em um camundongo. Uma plethora de “unidades-pombo”, “unidades-camundongo” e outras semelhantes, sobre as quais não havia consenso entre os laboratórios, contaminou a literatura.³ Mesmo que dois laboratórios não concordassem – porque seus pombos eram diferentes – quanto à atividade em unidades-pombo da mesma amostra de uma substância ativa, eles podiam, contudo, concordar que a preparação X era, digamos, 3,5 vezes mais ativa do que a preparação padrão Y no teste do pombo. Portanto, os ensaios biológicos são projetados para medir a *potência relativa* de duas preparações – em geral, um padrão e outra desconhecida. A manutenção de preparações estáveis de diferentes hormônios, antissépticos e outros materiais biológicos, como padrões de referência nos Estados Unidos, é função do UK National Board for Biological Standards Control.

Planejamento de ensaios biológicos

▼ Dado o objetivo de se comparar a atividade de duas preparações – um padrão (P) e uma desconhecida (D) – em uma preparação específica, o ensaio biológico deve fornecer uma estimativa da dose ou da concentração de D que produza o mesmo efeito biológico de uma dose ou concentração conhecida de P. Como mostra a [Figura 7.3](#), desde que as curvas log dose-efeito para P e D sejam paralelas, a razão, M , das doses equitativas não dependerá da magnitude de resposta escolhida. Assim, M fornece uma estimativa da razão de potência entre as duas preparações. Uma comparação da magnitude dos efeitos produzidos por doses iguais de P e D não fornece uma estimativa de M ([Fig. 7.3](#)).

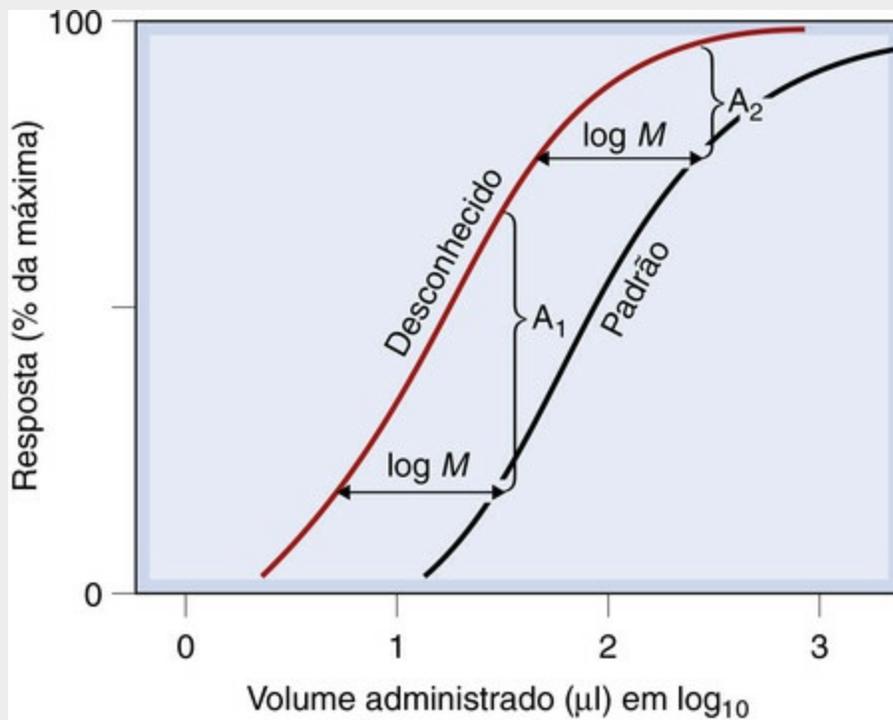


FIG. 7.3 Ensaio biológico comparando a potência de uma substância desconhecida e um padrão.

Repare que a comparação da magnitude das respostas produzidas pela mesma dose (volume) do padrão e do desconhecido não fornece uma estimativa quantitativa de sua potência relativa. (As diferenças A_1 e A_2 dependem da dose escolhida.) A comparação das doses equieficazes entre a substância-padrão e a desconhecida oferece uma medida válida de suas potências relativas. Como as linhas são paralelas, a magnitude do efeito escolhido para a comparação não é importante; ou seja, o $\log M$ é o mesmo em todos os pontos das curvas.

O principal problema com todos os tipos de ensaios biológicos é a variação biológica, e o planejamento do ensaio tem como objetivos:

- minimizar a variação;
- evitar os erros sistemáticos resultantes da variação;
- estimar os limites de erro dos resultados obtidos.



Ensaio biológico

- Ensaio biológico é a determinação da potência de um fármaco ou mediador desconhecido a partir da magnitude do efeito biológico que produz.
- O ensaio biológico normalmente envolve a comparação entre uma preparação desconhecida e um padrão. Estimativas que não se baseiam na comparação com padrões geralmente não são confiáveis, variando de um laboratório para outro.
- As comparações são mais bem realizadas com base nas curvas dose-resposta, que permitem estimativas das concentrações equieficazes do desconhecido e do padrão, para serem usadas como base para a comparação de potência. Os ensaios em linha paralela seguem esse princípio.
- A resposta biológica pode ser *quantal* (a proporção de testes em que é produzido um efeito do tipo “tudo ou nada”) ou *gradual*. Em cada caso, são usados

procedimentos estatísticos diferentes.

- Diferentes métodos de medida são empregados, de acordo com o nível de organização biológica em que o efeito do fármaco deve ser mensurado. Os métodos vão desde técnicas moleculares e químicas, estudos *in vitro* ou *in vivo* em animais e estudos clínicos em voluntários e pacientes, até a avaliação dos efeitos em nível socioeconômico.

Comumente, as comparações se baseiam em análises de *curvas dose-resposta*, a partir das quais as doses equivalentes de P e D são calculadas. O uso da escala logarítmica da dose significa que as curvas para P e D normalmente serão paralelas, e a razão da potência (M) é calculada a partir da distância horizontal entre as duas curvas (Fig. 7.3). Ensaio desse tipo são conhecidos como ensaios de *linhas paralelas*, cujo formato mínimo é o ensaio 2 + 2, em que são usadas duas doses da substância-padrão (P_1 e P_2) e duas da desconhecida (D_1 e D_2). As doses são escolhidas para dar respostas que caiam na parte linear da curva log dose-resposta, sendo administradas repetidas vezes, de forma aleatória, fornecendo uma medida inerente da variabilidade do sistema de teste que possa ser adotada, através de uma análise estatística simples, para estimar os limites de confiança do resultado final.

A Figura 7.4 mostra um exemplo simples de experimento para comparar dois fármacos analgésicos, morfina e codeína (Cap. 42), em humanos, com base em um esquema 2 + 2 modificado. Cada uma das quatro doses foi administrada em ocasiões diferentes para cada um dos quatro indivíduos, em ordem aleatória, levando-se em conta que nem o paciente nem o observador estavam cientes da dose empregada. O alívio subjetivo da dor foi avaliado por um observador treinado, e os resultados demonstraram que a morfina é 13 vezes mais potente que a codeína. É claro que isso não prova sua superioridade, mostrando apenas que é preciso recorrer a uma dose menor para produzir o mesmo efeito. Entretanto, tal determinação é um passo preliminar e essencial para se avaliarem os méritos terapêuticos relativos dos dois fármacos, pois qualquer comparação com outros fatores, como efeitos colaterais, duração de ação, tolerância ou dependência, precisa ser feita com base em doses analgésicas equivalentes.

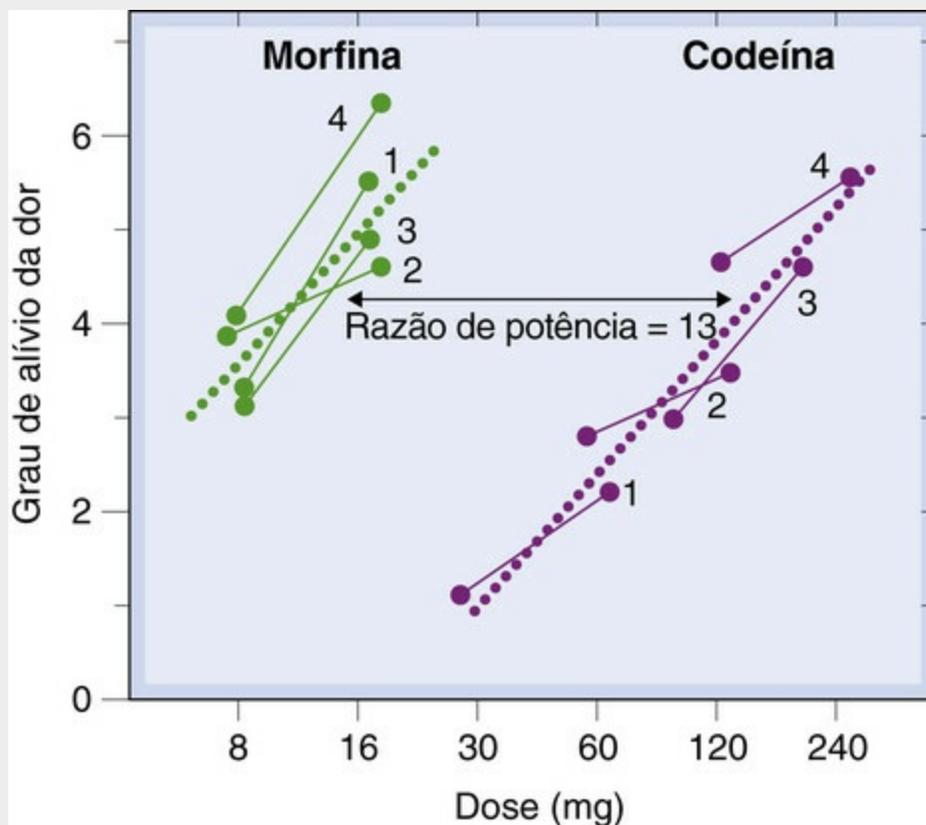


FIG. 7.4 Ensaio de morfina e codeína como analgésicos em seres humanos. Cada um dos quatro pacientes (numerados de 1 a 4) recebeu, em ocasiões sucessivas e em ordem aleatória, quatro tratamentos diferentes (morfina em doses alta e baixa, e codeína em doses alta e baixa) por injeção intramuscular, tendo sido calculado o grau de analgesia subjetiva para cada um. As retas de regressão calculadas forneceram uma estimativa da razão de potências de 13 para os dois fármacos. (Conforme Houde RW et al., 1965. In: Analgesics. Academic Press, New York.)

Os problemas surgem se as duas curvas log dose-resposta não são paralelas ou se a resposta máxima é diferente, o que pode acontecer se o mecanismo de ação dos dois fármacos for diferente, ou se um deles for um agonista parcial (Cap. 2). Nesse caso, não é possível definir, sem ambiguidade, as potências relativas de S e U através de uma razão simples, e o investigador precisa lidar com o fato de que a comparação requer a medição de mais do que uma dimensão da potência.

Modelos animais de doenças

Existem muitos exemplos em que modelos intuitivos simples preveem, com uma boa dose de precisão, a eficácia terapêutica nos seres humanos. Quando furões (*ferrets*) são postos em gaiolas que balançam, eles vomitam, e fármacos que previnem essa reação também aliviam a cinetose e outros tipos de náuseas em humanos. Substâncias químicas irritantes injetadas em patas de ratos tornam-nas edemaciadas e doloridas; esse teste prevê bastante bem a eficácia de fármacos para alívio sintomático de condições inflamatórias, como, por exemplo, a artrite reumatoide, em seres humanos. Como mencionado em outra parte deste livro, estão disponíveis modelos animais para muitas doenças importantes, como epilepsia, diabetes, hipertensão e úlcera gástrica, com base no conhecimento da fisiologia da afecção. Esses modelos têm sido utilizados com sucesso

para produzir novos fármacos, mesmo que sua capacidade de prever a eficácia terapêutica esteja longe da perfeição.⁴

Um modelo animal ideal deveria ser semelhante à doença humana nos seguintes aspectos:

1. fenótipo fisiopatológico semelhante (*validade de apresentação*);
2. causas similares (*validade de construção*);
3. resposta semelhante ao tratamento (*validade preditiva*).

Na prática, existem muitas dificuldades, e as deficiências dos modelos animais representam um dos principais obstáculos no caminho entre a ciência médica básica e os aperfeiçoamentos terapêuticos. As dificuldades incluem o seguinte:

- Muitas doenças, especialmente as psiquiátricas, são definidas por alguns fenômenos em seres humanos cuja observação em animais é difícil ou até mesmo impossível. Até onde sabemos, a mania ou as ilusões paranoides não encontram equivalentes em ratos, nem podemos reconhecer nesses animais algo semelhante à enxaqueca ou ao comportamento suicida. A semelhança fisiopatológica também não se aplica a condições como depressão ou ansiedade, que não apresentam uma patologia cerebral definida.
- A “causa” de muitas doenças humanas é complexa ou desconhecida. Para muitas doenças degenerativas (p. ex., doença de Alzheimer, osteoartrite e doença de Parkinson), precisamos de modelos para os fatores a montante (causais), e não para as manifestações a jusante (sintomáticas) da doença, embora essas últimas sejam a base da maioria dos modelos fisiológicos simples adotados até o presente. O modelo de dor inflamatória anteriormente mencionado não é válido para o caso de artrite reumatoide, que é uma doença autoimune.
- Depender da resposta ao tratamento como um teste de validade apresenta o risco de perdermos fármacos que atuam através de mecanismos novos, pois o modelo é selecionado com base em sua capacidade de resposta aos fármacos conhecidos. Está claro que os antagonistas da dopamina se revelam eficazes na esquizofrenia (Cap. 46), e muitos dos modelos usados são projetados para refletir a ação da dopamina no cérebro, em vez de outros potenciais mecanismos que precisam ser identificados para que a descoberta de fármacos evolua e se estudem novos alvos.

Modelos animais genéticos e transgênicos

Atualmente, as manipulações genéticas são usadas com crescente frequência como complemento dos enfoques fisiológicos e farmacológicos convencionais em modelos de doença.



Modelos animais

- Modelos animais de doenças são importantes para a descoberta de novos agentes terapêuticos. Em geral, esses modelos reproduzem, com imperfeições, apenas

determinados aspectos de doenças humanas. Modelos de doenças psiquiátricas são particularmente problemáticos.

- Animais transgênicos (em geral, camundongos) são produzidos por indução de mutações nas células germinativas, que permitem que novos genes sejam introduzidos (*knock-ins*) ou que os genes existentes sejam inativados (*knockouts*) ou mutados nos animais de uma colônia de criação.
- Animais transgênicos são amplamente utilizados no desenvolvimento de modelos de doenças, a fim de se testarem os fármacos. Atualmente, muitos desses modelos estão disponíveis.
- A mutação induzida opera durante o desenvolvimento e por todo o tempo da vida do animal, podendo mostrar-se letal. Técnicas de mutagênese condicional permitem que o gene anormal seja “ligado” ou “desligado” em determinada época.

Através de criação seletiva, é possível obter linhagens puras de animais com características muito semelhantes a determinadas doenças humanas. Os modelos genéticos desse tipo incluem ratos espontaneamente hipertensos, camundongos geneticamente obesos, cães e camundongos com tendência à epilepsia, ratos com secreção deficiente de vasopressina e muitos outros exemplos. Na maioria dos casos, os genes responsáveis não foram identificados.

▼ O camundongo obeso, que surgiu de uma mutação espontânea em uma instalação de criação de camundongos, é um dos modelos mais amplamente utilizados para o estudo da obesidade e do diabetes do tipo 2 (Cap. 31). O fenótipo resulta da inativação do gene da *leptina*, e mostra boa validação inicial (bom consumo de alimentos, obesidade bruta, regulação da glicose sanguínea prejudicada, complicações vasculares – semelhantes às características da obesidade em humanos) e boa validação preditiva (respondendo à intervenção farmacológica de maneira semelhante ao que ocorre nos humanos), porém apresenta deficiência quanto à validação construtiva, uma vez que os humanos obesos não são deficientes em leptina.

A manipulação genética da linhagem germinativa para gerar *animais transgênicos* (Rudolph e Moehler, 1999; Offermanns e Hein, 2004) tem importância crescente como forma de gerar modelos animais que repliquem as doenças humanas e que, segundo se espera, se mostrem mais eficazes na prevenção dos efeitos terapêuticos de fármacos em seres humanos. Essa tecnologia versátil, relatada inicialmente em 1980, pode ser usada de diversas maneiras, como, por exemplo, em:

- desativação de genes individuais ou indução de mutações para formas patológicas;
- introdução de novos genes (p. ex., humanos);
- aumento da expressão de genes por inserção de cópias adicionais;
- permitir que a expressão genética possa ser controlada pelo pesquisador.⁵

Atualmente, a maior parte da tecnologia transgênica é utilizada em camundongos, porém com muito mais dificuldade em outros mamíferos. É crescente o uso de outros

vertebrados (p. ex., *zebrafish*) e invertebrados (*Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*) com o propósito de *screening* farmacológico.

Exemplos de tais modelos incluem camundongos transgênicos que superexpressam formas mutadas da *proteína precursora de amiloide* ou *pressenilinas*, que são importantes na patogenia da doença de Alzheimer (Cap. 40). Ao completar alguns meses de vida, esses camundongos desenvolvem lesões patológicas e alterações cognitivas semelhantes às da doença de Alzheimer, fornecendo modelos muito úteis para que se testem novas terapias. Foi desenvolvido o modelo de outra condição neurodegenerativa, a doença de Parkinson (Cap. 40), em camundongos transgênicos que superexpressam a *sinucleína*, uma proteína encontrada nas inclusões cerebrais características da doença. Camundongos transgênicos com mutações nos genes supressores de tumores e oncogenes (Cap. 5) são amplamente utilizados como modelos de tumores malignos humanos. Camundongos em que o gene para determinado subtipo de receptor de adenosina foi desativado apresentam comportamento distinto e anormalidades cardiovasculares, como aumento de agressividade, redução da resposta a estímulos nocivos e aumento da pressão arterial. Esses achados serviram para identificar o papel fisiológico desse receptor, cuja função, até então, era desconhecida, e para sugerir novos caminhos ao desenvolvimento de agonistas ou antagonistas desses receptores para uso terapêutico (p. ex., para reduzir a agressividade ou tratar a hipertensão). Entretanto, camundongos transgênicos podem induzir a erros no que diz respeito à doença humana. Por exemplo, quando os defeitos genéticos responsáveis pela fibrose cística (doença que afeta principalmente o pulmão humano) são reproduzidos em camundongos, o resultado é uma doença que afeta principalmente o intestino desses animais.

Estudos farmacológicos em humanos

Os estudos envolvendo indivíduos humanos variam desde investigações experimentais de farmacodinâmica ou farmacocinética até ensaios clínicos formais. Métodos não invasivos para obtenção de dados, como as *imagens de ressonância magnética funcional* para avaliar o fluxo sanguíneo no cérebro (um substituto de atividade neuronal) e a *ultrassonografia* para a avaliação do desempenho cardíaco, aumentaram em muito a fronteira do que é possível. Os princípios científicos que regem os trabalhos experimentais em humanos com o objetivo de, por exemplo, confirmar quais mecanismos que funcionam em outras espécies podem também ser aplicados em humanos, ou de tirar vantagem da capacidade de resposta muito maior de uma pessoa em comparação com a de um rato, são os mesmos para os animais, porém os problemas éticos e de segurança são maiores, e os comitês de ética associados a todos os centros de pesquisa médica controlam rigidamente o tipo de experimento que pode ser realizado, levando em consideração não somente os problemas éticos e de segurança, mas também a importância científica do estudo proposto. Na outra ponta do espectro da experimentação em humanos, estão os *ensaios clínicos* formais, com frequência envolvendo centenas de pacientes, visando responder a questões específicas em relação à eficácia e à segurança de novos fármacos.

Ensaaios clínicos

Os ensaios clínicos são uma forma de ensaio biológico importante e altamente especializado, com o objetivo específico de avaliar a eficácia terapêutica e detectar os efeitos adversos. A necessidade da utilização de pacientes que estão em tratamento com propósitos experimentais levanta considerações éticas sérias e impõe muitas restrições. Neste texto, discutimos alguns dos princípios básicos envolvidos nos testes clínicos; o papel desses estudos ao longo do desenvolvimento do fármaco é descrito no [Capítulo 60](#).

Um ensaio clínico é um método que consiste em comparar objetivamente, através de estudo prospectivo, os resultados de dois ou mais procedimentos terapêuticos. No caso de fármacos novos, isso é feito nas fases II e III do ensaio ([Cap. 60](#)). É importante acrescentar que, até cerca de cinquenta anos atrás, os métodos de tratamento eram escolhidos mais com base na impressão clínica e na experiência pessoal do que em testes objetivos.⁶ Apesar de muitos fármacos, com eficácia inquestionável, permanecerem em uso sem nunca terem sido submetidos a ensaio clínico controlado, atualmente qualquer novo fármaco precisa ser testado dessa maneira antes de ser licenciado para uso clínico.⁷

Por outro lado, o **digital** ([Cap. 21](#)) foi usado durante duzentos anos no tratamento da insuficiência cardíaca antes que um estudo controlado demonstrasse que seu valor era muito limitado, exceto em determinado tipo de paciente.

[Hackshaw \(2009\)](#) traça uma introdução aos princípios e à organização dos estudos clínicos. Um ensaio clínico compara a resposta de um grupo de pacientes recebendo um novo tratamento (A) com um grupo-controle sob um tratamento “padrão” (B) existente. O tratamento A pode ser um fármaco novo, uma nova combinação de fármacos existentes ou qualquer outro tipo de intervenção terapêutica, como cirurgia, dieta, fisioterapia etc. O padrão com que o tratamento é comparado (tratamento B) pode ser um fármaco atualmente usado, um placebo (se não houver tratamento eficaz disponível) ou até mesmo nenhum tratamento.

O uso de controles é crucial nos estudos clínicos. Afirmações de eficácia baseadas em relatórios em que, por exemplo, 16 de vinte pacientes que receberam o fármaco X melhoraram em um prazo de duas semanas, não têm valor sem sabermos como teriam reagido vinte pacientes que não receberam tratamento algum ou que receberam um tratamento diferente. Em geral, os controles são compostos de um grupo separado de pacientes, mas, às vezes, é possível fazer um estudo cruzado em que os mesmos pacientes mudam do grupo de teste para o grupo-controle ou vice-versa, e os resultados são comparados. A distribuição aleatória (randomização) é essencial para evitar eventual predisposição a determinado resultado ao se incluírem pacientes no grupo de teste ou controle. Assim, atualmente o *ensaio clínico controlado randomizado* é considerado ferramenta essencial para se avaliar a eficácia terapêutica dos novos fármacos.

Sempre existe a preocupação com a ética ao incluirmos pacientes ao acaso em um grupo-controle para determinado tratamento (ou para o não tratamento). Entretanto, o ensaio é feito porque muitos médicos têm dúvidas acerca da eficácia do tratamento. Todos concordam com o princípio do consentimento informado,⁸ por meio do qual cada paciente deve receber informações sobre a natureza e os riscos do estudo e concordar em

participar, sabendo que será aleatoriamente indicado para o grupo de teste ou de controle. A “Declaração de Helsinki”, regularmente atualizada, define as regras básicas, amplamente aceitas, que regulam a investigação em seres humanos.

Ao contrário dos tipos de ensaios biológicos anteriormente discutidos, o ensaio clínico não fornece qualquer informação sobre a potência ou a forma da curva dose-resposta; simplesmente compara a resposta produzida por dois ou mais regimes terapêuticos estipulados. As curvas de sobrevida fornecem uma medida comumente utilizada. A [Figura 7.5](#) mostra a taxa de sobrevida livre de doença em dois grupos de pacientes com câncer de mama tratados com a quimioterapia convencional com e sem a adição do paclitaxel ([Cap. 56](#)). A divergência entre as curvas mostra que o paclitaxel melhorou significativamente a resposta clínica. Questões adicionais podem ser apresentadas, como a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais ou se o tratamento funciona melhor ou pior em determinadas classes de pacientes, mas ao custo de maior complexidade e de um número maior de pacientes. O pesquisador deve decidir previamente a dose e a frequência da administração, e o ensaio irá revelar apenas se o regime escolhido é melhor ou pior do que o tratamento-controle. Se não forem comparadas doses diferentes, ele não dirá se aumentar ou diminuir a dose melhora a resposta. A questão básica do ensaio clínico é mais simples do que a tratada pela maioria dos ensaios biológicos. Entretanto, a organização dos ensaios clínicos, com a dificuldade para evitar a tendenciosidade, é incomparavelmente mais complicada, demorada e cara do que qualquer ensaio biológico laboratorial. A maior parte do tempo e dos custos envolvidos no desenvolvimento de um novo fármaco é absorvida pelos ensaios clínicos.

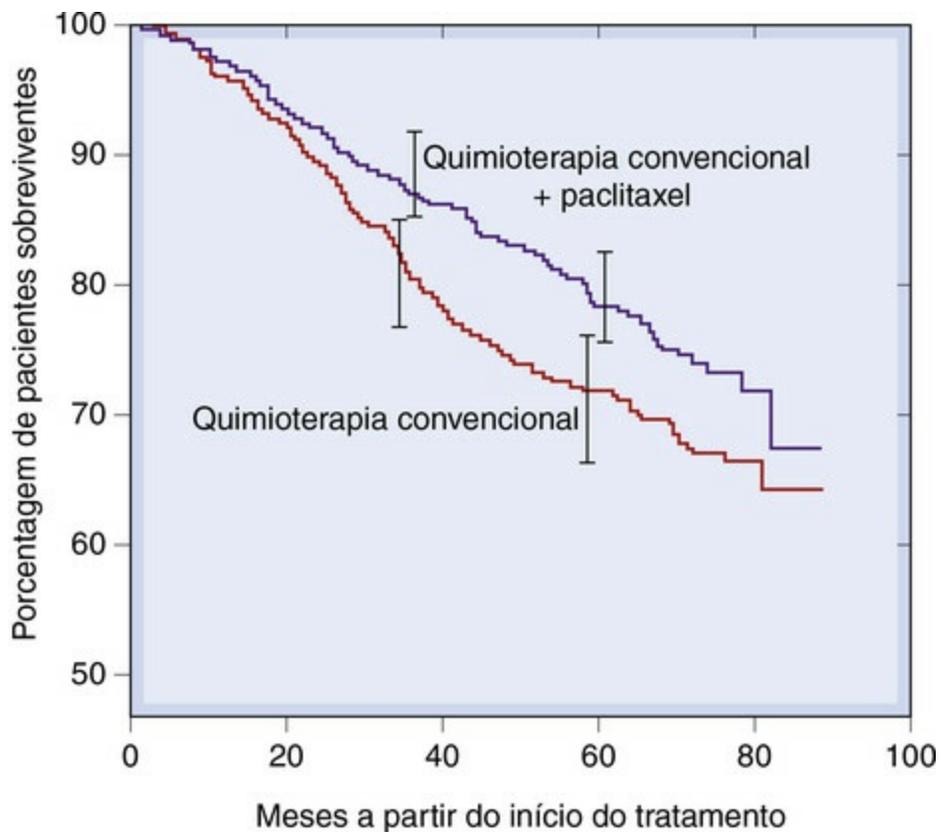


FIG. 7.5 Curvas de sobrevivência livre da doença durante oito anos de um grupo de pacientes com câncer de mama tratados somente com quimioterapia convencional (629 pacientes), ou com a adição do paclitaxel (613 pacientes), mostrando melhora altamente significativa ($p = 0,006$) pelo tratamento com paclitaxel. As barras de erros representam intervalos com 95% de confiança. (Redesenhado de Martin et al., 2008. J Natl Cancer Inst 100:805-814.)

Evitando tendenciosidades

Existem duas estratégias principais que visam minimizar a tendenciosidade nos ensaios clínicos:

1. distribuição ao acaso (randomização);
2. técnica do duplo-cego.

Se dois tratamentos, A e B, estão sendo comparados em uma série de pacientes selecionados, a forma mais simples de distribuição ao acaso é alocar cada paciente em A ou B por referência a uma série de números aleatórios. Uma das dificuldades, especialmente se os grupos forem pequenos, é que os dois grupos não tenham uma boa equivalência em relação a características como idade, sexo ou gravidade da doença. A *distribuição randomizada estratificada* evita esse problema ao dividir os indivíduos em faixas etárias, gênero, nível de gravidade ou outras categorias, e usar a alocação aleatória para A ou B dentro de cada categoria. É possível tratar duas ou mais características da população em estudo dessa maneira, mas o número de categorias pode aumentar rapidamente, e o processo fica prejudicado se o número de indivíduos em cada grupo for muito pequeno. Além de evitar os erros resultantes do desequilíbrio entre os grupos, a estratificação também pode permitir conclusões mais sofisticadas. Por exemplo, B pode mostrar-se melhor do que A em determinado grupo de pacientes, mesmo que, na avaliação geral, ele não seja melhor.

A técnica do duplo-cego, segundo a qual nem o indivíduo nem o pesquisador sabem que tipo de tratamento está sendo administrado, é usada para minimizar a tendenciosidade subjetiva. Já se demonstrou, inúmeras vezes, que, com a melhor das intenções, pacientes e pesquisadores contribuem para a ocorrência de tendenciosidade se souberem quem está recebendo determinado tratamento. Por isso, a técnica do duplo-cego é uma proteção importante, embora nem sempre seja possível utilizá-la. Uma dieta, por exemplo, raramente pode ser disfarçada e, com fármacos, os efeitos podem revelar aos pacientes o que estão tomando e predispor-los a fazer relatos influenciados por esse conhecimento.⁹ No entanto, o procedimento duplo-cego, em geral, com as devidas precauções para disfarçar as pistas, como, por exemplo, o gosto ou a aparência dos dois fármacos, é realizado sempre que possível.¹⁰

Tamanho da amostra

Considerações éticas e financeiras determinam que o ensaio envolva o número mínimo necessário de indivíduos, e muito raciocínio estatístico tem sido empregado na decisão de quantos pacientes são necessários para se produzir um resultado útil. Os resultados de um ensaio não podem ser absolutamente conclusivos, porque se baseiam em uma amostra de pacientes, e sempre há a possibilidade de que a amostra não seja típica da população na qual teve origem. Dois tipos de conclusões errôneas são possíveis, chamadas de *erros do tipo I* e do *tipo II*. Um erro do tipo I ocorre se os resultados mostram uma diferença entre A e B quando, na realidade, não existe (falso-positivo). Um erro do tipo II ocorre quando não se encontra qualquer diferença entre A e B, embora, na verdade, sejam diferentes (falso-negativo). Um fator essencial que determina o tamanho da amostra necessária é o grau de certeza que o pesquisador deseja ter para evitar a ocorrência de um desses dois tipos de erro. A probabilidade de cometer um erro do tipo I é expressa como a *significância* do resultado. Afirmar que A e B são diferentes em um nível de significância de 0,05 implica que a probabilidade de se obter um resultado falso-positivo (ou seja, de se incorrer em um erro do tipo I) é menor do que 1 em 20. Para a maioria dos propósitos, esse nível de significância é considerado aceitável como base para tirar conclusões.

A probabilidade de se evitar um erro do tipo II (ou seja, de não se detectar uma diferença real entre A e B) é chamada de *potência* do estudo. Tendemos a ser mais tolerantes com os erros do tipo II, e os estudos costumam ser projetados com uma potência de 0,8-0,9. É preciso haver um número maior de pacientes para aumentar a significância e a potência de um ensaio. O segundo fator que determina o tamanho da amostra é a magnitude da diferença entre A e B que é considerada clinicamente significativa. Por exemplo, para detectar que um tratamento reduz a mortalidade de determinada condição em pelo menos dez pontos percentuais, digamos de 50% (no grupo-controle) para 40% (no grupo tratado), seriam necessários 850 indivíduos se quiséssemos obter um nível de significância de 0,05 e uma potência de 0,9. Se estivéssemos satisfeitos em revelar somente uma redução de vinte pontos percentuais (e provavelmente deixar de detectar uma redução de dez pontos), seriam necessários

apenas 210 pacientes. Nesse exemplo, deixar de detectar uma redução real de dez pontos percentuais na mortalidade poderia resultar no abandono de um tratamento que salvaria cem vidas para cada mil pacientes tratados – um erro extremamente sério do ponto de vista da sociedade. Esse exemplo simples enfatiza a necessidade de se avaliarem os benefícios clínicos (cuja quantificação, em geral, é difícil) em paralelo com as considerações estatísticas (que são friamente objetivas) no planejamento dos ensaios.

▼ Um ensaio pode apresentar um resultado significativo antes de atingir o número planejado de pacientes; por isso, é comum fazer análises em intervalos no transcurso do ensaio (por um grupo independente, para que o grupo do ensaio não tenha conhecimento dos resultados). Se essa análise fornecer um resultado conclusivo ou se mostrar que a continuação não fornecerá um resultado conclusivo, o ensaio poderá ser encerrado, reduzindo o número de pacientes testados. Em um ensaio de grande escala ([Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group, 1982](#)) sobre o valor do tratamento em longo prazo com **propranolol**, um β -bloqueador adrenérgico ([Cap. 14](#)) usado após crises cardíacas, os resultados intermediários mostraram significativa redução da mortalidade, o que levou ao encerramento precoce do ensaio. Outro ensaio, o Ensaio de Supressão de Arritmia Cardíaca (CAST, do inglês, *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*; [Echt et al., 1991](#)), foi interrompido porque o grupo de tratamento mostrou mortalidade aumentada em relação ao grupo placebo, ao contrário das expectativas.

Recentemente, a tendência é a realização de testes em larga escala, para permitir a comparação do emprego de diferentes protocolos de tratamento em diferentes grupos de pacientes. Um bom exemplo é o ensaio ALLHAT de diferentes fármacos anti-hipertensivos e redutores de lipídeos para melhorar a resposta no caso de doença cardiovascular ([Cap. 22](#)). Essa corrida entre 1994 e 2002 custou 130 milhões de dólares americanos, e envolveu mais de 42 mil pacientes em 623 centros de tratamento, com um exército de coordenadores e administradores para mantê-lo funcionando. Uma de suas amplas conclusões foi que um fármaco mais barato e diurético caseiro utilizado havia mais de cinquenta anos mostrava-se mais eficaz que fármacos anti-hipertensivos mais recentes e mais caros.¹¹

¹¹Embora sem muito impacto até o momento nos hábitos de prescrição, devido à força das indústrias farmacêuticas.

Mensuração dos resultados clínicos

A medida dos resultados clínicos pode ser uma tarefa complicada e tem-se tornado cada vez mais complexa à medida que aumenta a preocupação da sociedade com a avaliação da eficácia dos procedimentos terapêuticos em termos de melhora da esperança e da qualidade de vida e dos benefícios sociais e econômicos. Foram propostas e testadas diversas escalas para avaliar a “qualidade de vida relacionada com a saúde” ([Walley e Haycocks, 1997](#)), e a tendência é combiná-las com medidas da expectativa de vida para chegar ao índice “anos de vida ajustados à qualidade” (QALYs) como uma medida geral

de eficácia terapêutica, que, ao avaliar o benefício geral, tenta combinar tanto o tempo de sobrevida quanto o alívio do sofrimento.¹² No planejamento de ensaios clínicos, é necessário decidir antecipadamente qual é sua finalidade e definir apropriadamente a forma de mensuração dos resultados.

A mensuração dos benefícios do paciente no longo prazo pode levar anos, razão pela qual os efeitos clínicos objetivos, como diminuição da pressão arterial, melhora da condutância das vias aéreas ou alteração da contagem de leucócitos, são frequentemente usados como medidas de resultados dos ensaios. Esses *marcadores substitutos* refletem alterações fisiopatológicas das quais, provavelmente, o paciente não tem conhecimento. Em muitos casos, mas não sempre, essas alterações se correlacionam bem com o resultado clínico, na medida em que afeta o paciente. No ensaio CAST (anteriormente), foi descoberto que os fármacos antiarrítmicos suprimem certas arritmias ventriculares (o marcador substituto), mas *aumentam* as mortes súbitas cardíacas, de modo que as autoridades reguladoras estão muito cautelosas em relação à aceitação desses parâmetros substitutos como medida de benefícios efetivos para o paciente.

Placebos

▼ O placebo é um medicamento simulado que não contém qualquer princípio ativo (ou, alternativamente, uma simulação de procedimento cirúrgico, dieta ou outro tipo de intervenção terapêutica) que o paciente acredite ser (ou que poderia ser, no contexto de um ensaio com controle) verdadeiro. Acredita-se que a “resposta ao placebo” (revisão de [Enck et al., 2013](#)) tem forte efeito terapêutico,¹³ produzindo efeito benéfico significativo em cerca de um terço dos pacientes. Enquanto muitos ensaios clínicos incluem um grupo-placebo que apresenta melhoras, apenas uma pequena minoria comparou esse grupo diretamente com controles não tratados. Um levantamento recente sobre os resultados dessas pesquisas ([Hróbjartsson e Grøtsche, 2001](#)) mostrou que o efeito placebo era frequentemente insignificante, exceto no caso de alívio da dor, em que era pequeno mas significativo. Esses estudiosos concluíram que a crença popular na força do efeito placebo está mal colocada e que provavelmente reflete, em parte, a tendência que muitos sintomas têm de melhorar espontaneamente e, de outra parte, os relatos tendenciosos dos pacientes que querem agradar seus médicos. O questionamento ético contra o uso de placebo como tratamento, que tem sido objeto de muitas discussões, pode ser mais fraco do que se acreditava. Os riscos do tratamento com placebo não devem ser subestimados. O uso de medicamentos ativos pode ser retardado. O inevitável elemento de decepção¹⁴ pode minar a confiança que os pacientes têm na integridade dos médicos. É possível produzir um estado de “dependência terapêutica” em pessoas que não estão doentes, pois não existe um meio de determinar se o paciente ainda “precisa” do placebo.

¹³Seu oposto, o *efeito nocebo*, descreve os efeitos adversos descritos com medicamentos inertes.

¹⁴De modo surpreendente, a decepção pode mesmo não ser necessária. [Kaptchuk et al. \(2010\)](#) descobriram que, em

relação aos sintomas da síndrome do cólon irritável, os pacientes que receberam comprimidos de açúcar inertes, assim descritos pelo médico, apresentaram melhora ligeiramente superior em relação àqueles a quem não foi dado comprimido algum. No entanto, o efeito foi pequeno, e os pacientes foram encorajados a pensar que os comprimidos atuavam em “processos de cura mente-corpo”.

Metanálise

▼ É possível, usando-se técnicas de estatística, combinar os dados obtidos em diversos ensaios (desde que cada um tenha obedecido a um protocolo aleatório) para obter potência e significância maiores. Esse procedimento, conhecido como metanálise ou análise de revisão, pode revelar-se muito útil para se chegar a uma conclusão baseada em diversos ensaios publicados, alguns dos quais, inclusive, indicando superioridade do tratamento de teste sobre o controle, enquanto outros não chegaram a essa conclusão. Como procedimento objetivo, é certamente preferível ao processo do tipo “escolha o que quiser” para formação de opinião pela maioria das pessoas quando confrontada com dados contraditórios. Entretanto, apresenta diversas desvantagens (Naylor, 1997), sendo a “tendenciosidade da publicação” a principal delas, pois estudos negativos apresentam menor probabilidade de publicação do que as pesquisas positivas, em parte porque são considerados menos interessantes ou, mais seriamente, porque sua publicação afetaria o negócio da companhia farmacêutica que efetuou o estudo.¹⁵ A contagem dupla, que ocorre quando os mesmos dados são incorporados em mais de um relatório, é outro problema.

A literatura publicada de estudos clínicos contém ensaios mal desenhados e não confiáveis. A “Cochrane Collaboration” (www.cochrane.org) revisa cuidadosamente a literatura e produz *revisões sistemáticas* que colhem e combinam apenas dados dos estudos (de fármacos e outras intervenções terapêuticas) que obedecem a critérios de qualidade estritos. Estão disponíveis cerca de cinco mil sumários com essa qualidade-padrão, que fornecem os dados mais confiáveis de avaliação de estudos em uma vasta gama de fármacos terapêuticos.

¹⁵ Agora foram tomadas medidas para assegurar que todos os estudos clínicos sejam registrados e seus resultados publicados, para que esse problema desapareça.

Balanço de riscos e benefícios

Índice terapêutico

▼ O conceito de *índice terapêutico* tem por objetivo fornecer uma medida da margem de segurança de um fármaco, chamando a atenção para a relação entre as doses efetivas e tóxicas:



Ensaaios clínicos

- Um ensaio clínico é um tipo especial de bioensaio realizado para se comparar a eficácia clínica de um novo fármaco ou procedimento com a de um fármaco ou procedimento conhecido (ou placebo).
 - Simplificando, seu objetivo é a comparação direta do desconhecido (A) com um padrão (B) em um só nível de dose. O resultado pode ser: “B melhor que A”, “B pior que A” ou “Nenhuma diferença detectada”. Compara-se a eficácia, e não a potência.
 - Para evitar tendenciosidade, os ensaios clínicos devem ser:
 - *controlados* (comparação de A com B, e não um ensaio apenas com A)
 - *ao acaso* (os pacientes são divididos aleatoriamente entre A e B)
 - *duplo-cego* (nem o paciente nem o assistente sabem o que está sendo usado, A ou B).
- Podem ocorrer erros do tipo I (ao se concluir que A é melhor do que B quando a diferença se deve ao acaso) e erros do tipo II (ao se concluir que A não é melhor do que B porque não se detectou a real diferença); a probabilidade de ocorrer um desses erros diminui à medida que o tamanho da amostra e o número de pontos aumentam.
- A análise intermediária dos dados, realizada por um grupo independente, pode ser utilizada como base para encerrar o ensaio prematuramente, se os dados já forem conclusivos ou se for improvável a obtenção de um resultado confiável.
- Todos os experimentos realizados com seres humanos necessitam da aprovação de um comitê de ética independente.
- Os ensaios clínicos exigem planejamento e execução muito cuidadosos, sendo inevitavelmente caros.
- As medidas dos resultados clínicos podem ser:
 - medidas fisiológicas (p. ex., pressão sanguínea, testes de função hepática, função respiratória)
 - resultado no longo prazo (p. ex., sobrevida ou livre de recorrência)
 - avaliações subjetivas (p. ex., alívio da dor, humor)
 - medidas de “*qualidade de vida*” global
 - “*anos de vida ajustados à qualidade*” (QALYs), do inglês *quality-adjusted life years*, que combinam sobrevida com qualidade de vida.
- A metanálise é uma técnica estatística adotada para reunir os dados de diversos ensaios independentes.

$$\text{Índice terapêutico} = DL_{50} / DE_{50}$$

onde DL_{50} é a dose letal em 50% da população e DE_{50} é a dose “eficaz” em 50%. Obviamente, isso só pode ser medido em animais, e não se trata de um guia útil para a

segurança de um medicamento em uso clínico por vários motivos:

- A DL_{50} não reflete a incidência de efeitos adversos no uso terapêutico.¹⁶
- A DE_{50} , em geral, não é definível, pois depende da medida de eficácia adotada. Por exemplo, a DE_{50} da **aspirina** usada para cefaleia leve é muito menor do que para seu uso como fármaco antirreumático.
- A eficácia e a toxicidade estão sujeitas a variabilidade entre indivíduos. As diferenças individuais na dose eficaz ou na dose tóxica de um fármaco tornam o fármaco inerentemente menos previsível e, portanto, menos seguro, embora isso não se reflita no índice terapêutico.

¹⁶De modo irônico, a **talidomida** – provavelmente o fármaco mais nocivo já comercializado – foi promovida especificamente com base em seu excepcional índice terapêutico (*i. e.*, matava ratos apenas quando administrada em doses extremamente elevadas).

Outras medidas de riscos e benefícios

▼ Formas alternativas de se quantificarem os riscos e benefícios dos fármacos no uso clínico têm recebido muita atenção. Uma estratégia útil é estimar, com base em dados de ensaios clínicos, a proporção de pacientes do grupo de teste e do grupo-controle que apresentarão (a) um nível definido de benefício clínico (p. ex., sobrevida superior a dois anos, alívio de dor em um nível predeterminado, determinada redução da perda cognitiva) e (b) um grau definido de efeitos adversos. Essas estimativas da proporção entre pacientes que exibem reações benéficas e aqueles com reações adversas podem ser expressas como o *número necessário para tratar* (NNT; ou seja, o número de pacientes que precisam ser tratados para que um apresente determinado efeito, benéfico ou adverso). Por exemplo, em um ensaio recente de alívio de dor por fármacos antidepressivos comparados com placebo, os resultados foram: para benefício (um nível determinado de alívio da dor), NNT = 3; para efeitos adversos leves, NNT = 3; para efeitos adversos importantes, NNT = 22. Assim, de cem pacientes tratados com o fármaco, uma média de 33 apresentará alívio da dor, 33 terão efeitos adversos leves e quatro ou cinco apresentarão efeitos adversos importantes, informação que se revela útil para nortear as decisões terapêuticas. Uma vantagem desse tipo de análise é que pode levar em consideração a gravidade da doença ao quantificar o benefício. Assim, se o fármaco A diminui a mortalidade de uma doença geralmente fatal pela metade (reduzindo de 50% para 25%), o NNT para salvar uma vida é 4; se o fármaco B reduz a mortalidade de uma doença raramente fatal pela metade (reduzindo de 5% para 2,5%), o NNT para salvar uma vida é 40. Apesar de outras considerações, o fármaco A é considerado mais valioso do que o fármaco B, ainda que ambos reduzam a mortalidade pela metade. Além disso, o médico deve entender que, para salvar uma vida com o fármaco B, quarenta pacientes devem ser expostos a um risco de efeitos adversos, enquanto apenas quatro são expostos para cada vida salva pelo fármaco A.



Determinação dos riscos e benefícios

- O *índice terapêutico* (dose letal para 50% da população dividida pela dose eficaz para 50%) é insatisfatório como medida de segurança do fármaco porque:
 - baseia-se nas informações de toxicidade em animais, que podem não refletir formas de toxicidade ou efeitos adversos clinicamente importantes
 - não leva em conta as reações tóxicas idiossincráticas.
- Medidas mais sofisticadas de análise risco-benefício para fármacos em uso clínico estão aparecendo, inclusive o princípio do *número necessário para tratar* (NNT).

Referências e leitura complementar

Referências gerais

Colquhoun, D. *Lectures on Biostatistics*. Oxford: Oxford University Press; 1971. (*Livro-texto clássico.*)

Kirkwood, B. R., Sterne, J. A.C. *Medical Statistics*, second ed., Malden: Blackwell, 2003. (*Livro introdutório e claro apresentando princípios e métodos estatísticos.*)

Walley, T., Haycocks, A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43:343–348. (*Uma introdução útil aos princípios analíticos que estão se tornando cada vez mais importantes para aqueles que elaboram as regulamentações terapêuticas.*)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332:411–415. (*Primeiro trabalho a descrever a endotelina – uma caracterização notavelmente completa de um novo e importante mediador.*)

Métodos moleculares

Lohse, M. J., Nuber, S., Hoffmann, C. Fluorescence/bioluminescence resonance energy transfer techniques to study G protein-coupled receptor activation and signaling. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64:299–336. (*Revisão dos métodos modernos baseados em fluorescência para o estudo da função dos receptores acoplados à proteína G.*)

Nygaard, R., Zou, Y., Dror, R. O., et al. The dynamic process of $\beta(2)$ -adrenergic receptor activation. *Cell*. 2013; 152(3):532–542. (*Revisão que demonstra o uso das técnicas modernas de espectroscopia para medir os efeitos dos ligantes na conformação dos receptores.*)

Modelos animais

Offermanns, S., Hein, L. (eds.), 2004. Transgenic models in pharmacology. *Handb. Exp. Pharmacol.* 159. (*Uma série de revisões abrangentes, descrevendo modelos de camundongos transgênicos utilizados para estudar os diferentes mecanismos farmacológicos e estados de doenças.*)

Ristevski, S. Making better transgenic models: conditional, temporal, and spatial approaches. *Mol. Biotechnol.* 2005; 29:153–164. (*Descrição de métodos para controlar a expressão transgênica.*)

Rudolph, U., Moehler, H. Genetically modified animals in pharmacological research: future trends. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 375:327–337. (*Uma boa revisão da utilização de animais transgênicos em pesquisa farmacológica, inclusive com o uso de modelos de doenças.*)

Ensaio clínico

Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA*. 1982; 247:1707–1714. (Um ensaio concluído precocemente quando surgiram evidências claras de benefício.)

Echt, D. S., Liebson, P. R., Mitchell, L. B., et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*. *N. Engl. J. Med.*. 1991; 324:781–788. (Estudo importante que mostra que os fármacos antiarrítmicos, cuja expectativa era a redução da morte súbita depois de um infarto, têm efeito oposto.)

Enck, P., Bigel, U., Schedlowski, M., Rief, W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat. Rev. Drug Discov.*. 2013; 12:191–204. (Revisão abrangente sobre um fenômeno enganoso.)

Hackshaw, A. *A Concise Guide to Clinical Trials*. Wiley Blackwell. 2009. (Livro sucinto e introdutório.)

Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P. C. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N. Engl. J. Med.*. 2001; 344:1594–1601. (Importante avaliação de dados de ensaios clínicos que mostra, em oposição à crença comum, que os placebos, em geral, não apresentam efeito significativo sobre o desfecho clínico, exceto – em pequeno grau – nos ensaios sobre o alívio da dor. Confirmado em uma extensa análise: *J. Int. Med.* 2004, 256, 91-100.)

Kaptchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*. 2010; 5(12):e15591. (Estudo que mostra que os comprimidos placebo têm efeito significativo, mesmo que o paciente saiba que não contém ingrediente ativo.)

Naylor, C. D. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *Br. Med. J.*. 1997; 315:617–619. (Cuidadosa revisão dos pontos fortes e fracos da metanálise.)

Sackett, D. L., Rosenburg, W. M.C., Muir-Gray, J. A., et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *Br. Med. J.*. 1996; 312:71–72. (Registro ponderado do valor da medicina baseada em evidências – uma importante e recente tendência do pensamento médico.)

³Exemplos mais pitorescos de unidades absolutas do tipo que fariam Burn franzir as sobrancelhas são o PHI e a mHelen. A PHI, citada por Colquhoun (1971), significa “índice de pureza de coração”, que mede a habilidade de uma virgem de coração puro transformar, em condições apropriadas, um bode em um jovem de extrema beleza. Já mHelen é uma unidade de beleza; 1 mHelen seria suficiente para lançar um navio ao mar.

⁴Há muitos exemplos de fármacos que se mostram altamente eficazes em animais experimentais (p. ex., na redução do dano cerebral após acidente isquêmico), mas ineficazes em seres humanos (vítimas de derrame). Nessa mesma linha, um trabalho recente sobre os antagonistas da substância P (Cap. 18) mostrou que são muito eficazes em testes animais de analgesia, mas se mostraram inativos nos seres humanos. Nunca saberemos quantos erros na direção oposta poderiam ter ocorrido, pois esses fármacos não terão sido testados na espécie humana.

⁵Com a tecnologia transgênica convencional, a anormalidade genética se expressa durante o desenvolvimento, ocasionalmente demonstrando-se letal ou causando anormalidades significativas. As alterações *transgênicas condicionais* (Risteovski, 2005) permitem que o gene modificado permaneça não expresso até que seja desencadeado pela administração de um promotor químico (p. ex., a **doxiciclina**, um análogo da tetraciclina, no sistema condicional mais usado, o *Cre-Lox*). Essa estratégia evita as complicações dos defeitos do desenvolvimento e adaptações em longo prazo, permitindo a criação de modelos mais precisos de doenças de adultos.

⁶Em 1753, James Lind fez um estudo controlado em 12 marinheiros, demonstrando que laranjas e limões protegiam contra o escorbuto. Entretanto, passaram-se quarenta anos antes que a Marinha Britânica agisse segundo seu conselho, e outros cem anos para que a Marinha dos Estados Unidos fizesse o mesmo.

⁷Em alguns lugares, é moda argumentar que exigir evidência da eficácia terapêutica de procedimentos, na forma de estudos controlados, vai contra os dogmas da medicina “holística”. Essa é uma visão fundamentalmente anticientífica,

pois a ciência só avança ao gerar previsões a partir de hipóteses e submeter essas previsões a testes experimentais. Procedimentos da medicina "alternativa", como homeopatia, aromaterapia, acupuntura ou "desintoxicação", raramente foram testados – e, quando o foram, em geral não apresentaram eficácia. O movimento da *medicina baseada em evidências* apoia o método científico (Sackett *et al.*, 1996), que define critérios rígidos para se avaliar a eficácia terapêutica com base em estudos clínicos controlados e aleatórios, encorajando o ceticismo contra doutrinas terapêuticas cuja eficácia não tenha sido demonstrada.

⁸Até mesmo isso pode ser motivo de controvérsia, pois pacientes inconscientes, com demência ou doenças mentais são incapazes de dar tal consentimento. Mesmo assim, ninguém impediria a realização de ensaios que poderiam oferecer melhores tratamentos a esses pacientes. Ensaios clínicos realizados com crianças são particularmente problemáticos, mas são necessários se formos colocar o tratamento de doenças da infância na mesma base de evidências considerada apropriada aos adultos. Existem muitos exemplos em que a experiência mostrou que as crianças respondem de maneira diversa da dos adultos. Atualmente, há crescente pressão sobre as indústrias farmacêuticas para que façam ensaios com crianças, a despeito de sua dificuldade. A mesma preocupação se aplica a ensaios com pacientes idosos.

⁹Não é fácil distinguir uma resposta farmacológica verdadeira de um efeito clínico benéfico, sabendo-se (com base nos efeitos farmacológicos produzidos pela substância) que é o fármaco ativo que está sendo administrado, e não devemos esperar que um simples ensaio clínico resolva um problema semântico tão sutil.

¹⁰A manutenção do "cego" pode ser problemática. Em uma tentativa de se determinar se a **melatonina** era eficaz na eliminação do *jet lag*, um farmacologista selecionou um grupo de companheiros da mesma profissão que estavam indo a um congresso na Austrália, fornecendo-lhes cápsulas de melatonina ou placebo sem identificação, com um questionário sobre *jet lag* a ser preenchido quando chegassem. Muitos (inclusive um dos autores), com os recursos analíticos à mão, abriram as cápsulas e as jogaram no lixo caso contivessem placebo. Os farmacologistas são apenas humanos.

¹²Como se pode imaginar, a relação entre duração e qualidade de vida levanta discussões a respeito das quais provavelmente muitos de nós se sentiriam desconfortáveis. Os economistas, porém, não se sentem assim. Eles abordam o problema levantando questões como: "Quantos anos de vida você estaria disposto a sacrificar para viver o resto da vida livre da deficiência que está vivenciando no momento?" Ou de modo ainda mais perturbador: "Se você pudesse apostar entre viver livre de sua deficiência pelo seu tempo normal de vida ou (caso você perca a aposta) morrer imediatamente, quais probabilidades você aceitaria?" Imagine que seu médico lhe perguntasse isso. "Mas eu só queria algo para minha dor de garganta", protestaria você timidamente.

Absorção e distribuição de fármacos

Considerações gerais

Os processos físicos de difusão, passagem através de membranas, ligação a proteínas plasmáticas e partição entre o tecido adiposo e outros tecidos são a base da absorção e distribuição dos fármacos. Esses processos são descritos, seguidos de uma discussão mais específica do processo de absorção de fármacos e de problemas práticos relacionados com as vias de administração e da sua distribuição para os diferentes compartimentos do organismo. São descritas as interações de fármacos causadas pelo fato de um fármaco alterar a absorção ou distribuição de outro. Em uma seção final, consideramos brevemente os sistemas especiais de administração de fármacos, que foram desenvolvidos para levar esses fármacos de maneira eficiente e seletiva até seus locais de ação.

Introdução

A disponibilização do fármaco é dividida em quatro estágios denominados “ADME”:

- Absorção a partir do local de administração
- Distribuição pelo organismo
- Metabolização
- Eliminação.

Os aspectos gerais da absorção e distribuição de fármacos são considerados aqui, juntamente com as vias de administração. A absorção e a distribuição de anestésicos gerais por inalação (um caso especial) são descritas no [Capítulo 41](#). A metabolização e a eliminação são discutidas no [Capítulo 9](#). Começaremos com a descrição dos processos físicos que fundamentam a disponibilidade dos fármacos.

Processos físicos envolvidos na translocação das moléculas do fármaco

As moléculas do fármaco movem-se pelo organismo de duas maneiras:

- Fluxo de massa (*i. e.*, na corrente sanguínea, fluido linfático ou cerebrospinal).
- Difusão (*i. e.*, molécula a molécula, cobrindo distâncias curtas).

A natureza química de um fármaco não importa para sua transferência por fluxo de massa. O sistema cardiovascular proporciona um sistema rápido de distribuição a longa distância. Por outro lado, as características de difusão diferem muito entre os diversos

fármacos. Em particular, a capacidade de atravessar barreiras hidrofóbicas é fortemente influenciada pela lipossolubilidade. A difusão aquosa faz parte do mecanismo geral de transporte dos fármacos, pois é esse processo que aproxima ou afasta as moléculas dos fármacos de barreiras não aquosas. A velocidade de difusão de uma substância depende principalmente de seu tamanho molecular, pois o *coeficiente de difusão* é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular. Consequentemente, enquanto moléculas grandes se difundem mais lentamente que as pequenas, a variação com o peso molecular é pouco significativa. Muitos fármacos têm peso molecular na faixa de 200 a 1.000 Da, e as variações na velocidade de difusão aquosa exercem apenas pequeno efeito no comportamento farmacocinético global. Para a maioria dos propósitos, podemos considerar o organismo como uma série de compartimentos interligados, de conteúdo bastante homogeneizado, sendo a concentração do fármaco uniforme dentro de cada um deles. É o movimento *entre* os compartimentos, geralmente envolvendo a passagem por barreiras não aquosas, que determina onde e por quanto tempo um fármaco estará presente no organismo depois de administrado. O [Capítulo 9](#) discute a análise do movimento de um fármaco com o auxílio de um modelo compartimental simples.

Movimento das moléculas de fármacos através das barreiras celulares

As membranas celulares formam as barreiras entre os compartimentos aquosos do organismo. Uma única camada de membrana separa os compartimentos intracelular e extracelular. Uma barreira epitelial, como a mucosa gastrointestinal ou o túbulo renal, consiste em uma camada de células estreitamente conectadas, de modo que as moléculas devem atravessar pelo menos duas membranas celulares (a interna e a externa) para passar de um lado para o outro. A disposição anatômica e a permeabilidade do endotélio vascular (a camada celular que separa os compartimentos intra e extravascular) variam entre tecidos. As fendas entre as células endoteliais estão preenchidas com uma matriz proteica frouxa que atua como um filtro, retendo moléculas grandes e possibilitando a passagem de moléculas menores. O limite do tamanho molecular não é exato: a água é transferida rapidamente, enquanto moléculas de 80.000 a 100.000 Da são transferidas muito lentamente. Em alguns órgãos, especialmente no sistema nervoso central (SNC) e na placenta, existem junções oclusivas entre as células, e o endotélio está envolto por uma camada impermeável de células periendoteliais (*pericitos*). Essas características evitam que moléculas potencialmente perigosas penetrem no cérebro ou no feto, e têm consequências importantes para a distribuição e atividade dos fármacos.¹

Em outros órgãos (p. ex., fígado e baço), o endotélio não é contínuo, o que torna possível livre passagem entre as células. No fígado, os hepatócitos formam a barreira entre os compartimentos intra e extravascular e assumem diversas funções das células endoteliais. As glândulas endócrinas contêm um endotélio fenestrado que facilita a transferência de hormônios e outras moléculas para a corrente sanguínea através de poros no endotélio. A formação do endotélio fenestrado é controlada pelo específico fator de crescimento endotelial vascular derivado de glândula endócrina (EG-VEGF, do inglês,

endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor). As células endoteliais que revestem as vênulas pós-capilares apresentam funções especializadas relacionadas com a migração de leucócitos e inflamação, e a sofisticação da junção intercelular pode ser apreciada pelo fato de que a migração leucocitária pode ocorrer sem qualquer extravasamento detectável de água ou pequenos íons (Cap. 6).

As moléculas pequenas atravessam as membranas celulares de quatro maneiras principais (Fig. 8.1):

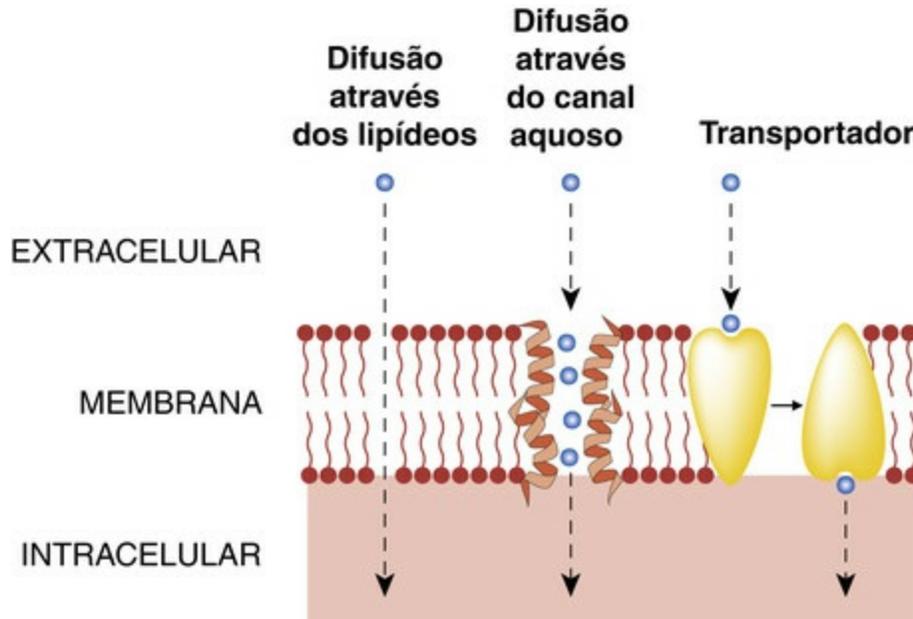


FIG. 8.1 Vias pelas quais os solutos podem atravessar as membranas celulares. (As moléculas também podem cruzar barreiras celulares por pinocitose.)

- Por difusão direta através dos lipídeos.
- Combinando-se com um *transportador de soluto* (SLC, do inglês, *solute carrier*) ou outro transportador de membrana.
- Por difusão através de poros aquosos formados por proteínas especiais (*aquaporinas*) que atravessam os lipídeos.
- Por *pinocitose*.

Dessas vias, a difusão através de lipídeos e o transporte mediado por transportadores são particularmente importantes com relação aos mecanismos farmacocinéticos.

▼ A difusão através das aquaporinas (glicoproteínas da membrana que podem ser bloqueadas por reagentes mercuriais, como o sulfonato de *para*-cloromercurobenzeno) é provavelmente importante na transferência de gases, como o dióxido de carbono, mas os poros têm um diâmetro muito pequeno (em torno de 0,4 nm) para possibilitar a passagem da maioria das moléculas de fármacos (que geralmente excedem 1 nm de diâmetro). Conseqüentemente, a distribuição dos fármacos não é apreciavelmente anormal em pacientes com doenças genéticas que afetam as aquaporinas. A pinocitose envolve a invaginação de parte da membrana celular e a captação, dentro da célula, de uma pequena vesícula contendo constituintes extracelulares. O conteúdo da vesícula pode, então, ser liberado dentro da célula ou extruído no outro lado desta. Esse

mecanismo parece ser importante para o transporte de algumas macromoléculas (p. ex., a **insulina**, que cruza a barreira hematoencefálica por esse processo), mas não para moléculas pequenas.

Difusão lipídica

As moléculas apolares (nas quais os elétrons estão distribuídos uniformemente) dissolvem-se livremente na camada lipídica da membrana, difundindo-se prontamente através das membranas celulares. O número de moléculas que atravessam a membrana por unidade de área na unidade de tempo é determinado pelo *coeficiente de permeabilidade*, P , e pela diferença de concentração nos dois lados da membrana. As moléculas permeantes devem estar presentes em número suficiente na membrana e ser móveis dentro dela para que ocorra uma passagem rápida. Assim, dois fatores físico-químicos contribuem para P , quais sejam, a solubilidade na membrana (que pode ser expressa como o coeficiente de partição para a substância distribuída entre a fase da membrana e o ambiente aquoso) e a *difusibilidade*, que é a medida da mobilidade das moléculas na camada lipídica, sendo expressa como um coeficiente de difusão. O coeficiente de difusão varia muito pouco entre os fármacos convencionais, como referido anteriormente (os biofármacos macromoleculares [Cap. 59] são uma exceção) e, por isso, a variável mais importante de permeabilidade membranar para fármacos de baixo peso molecular é o coeficiente de partição (Fig. 8.2). Muitas características farmacocinéticas de um fármaco – como a velocidade de absorção pelo intestino, a penetração em diferentes tecidos e a extensão da eliminação renal – podem ser previstas através do conhecimento da solubilidade lipídica do fármaco.

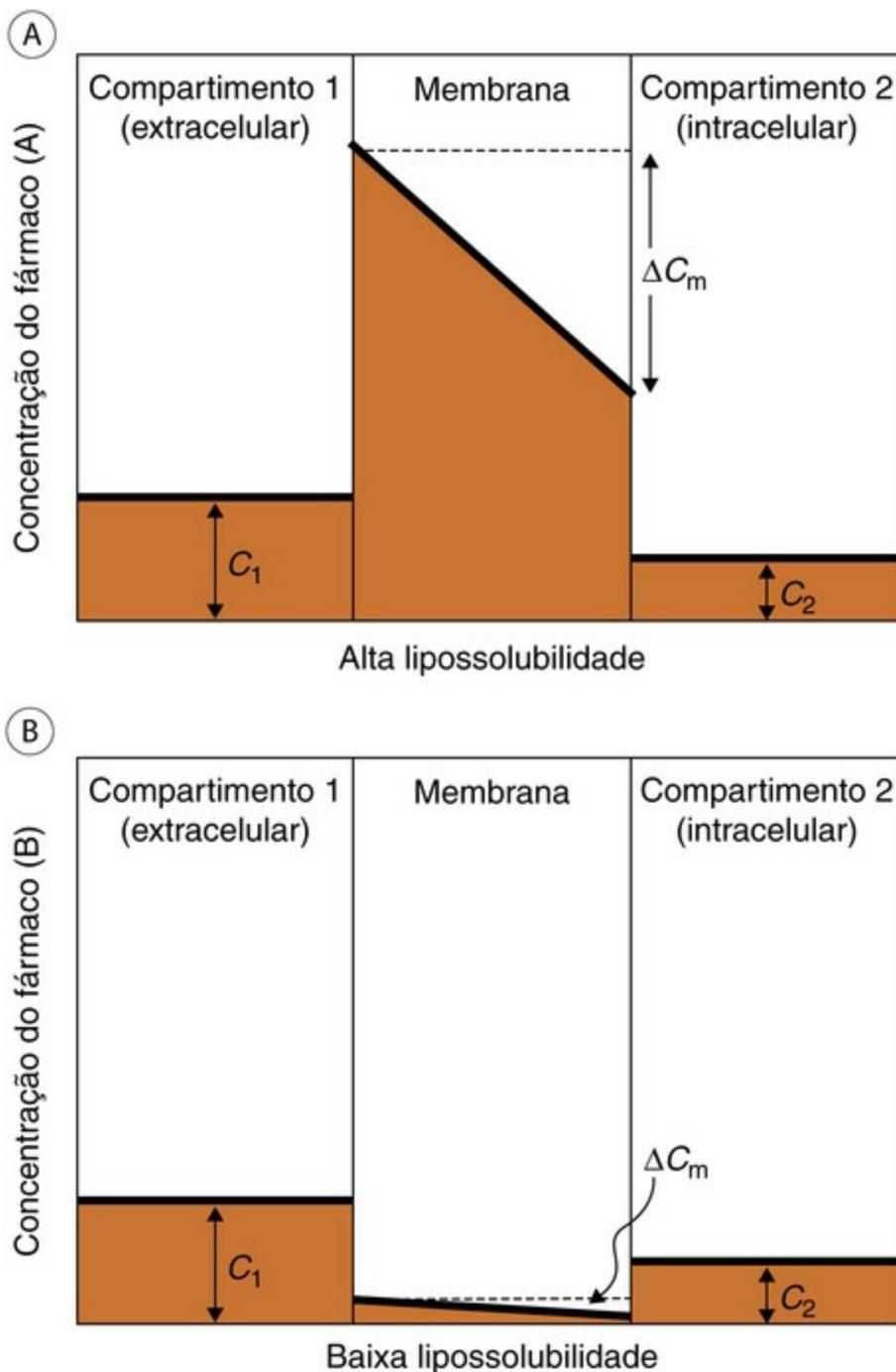
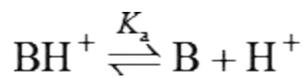


FIG. 8.2 A importância da lipossolubilidade na permeação de membranas.

[A] e [B] As figuras mostram o perfil de concentração em uma membrana lipídica que separa dois compartimentos aquosos. Um fármaco lipossolúvel [A] está sujeito a um gradiente de concentração transmembrana (ΔC_m) muito maior que um fármaco que não é lipossolúvel [B]. Conseqüentemente, ele se difunde mais rapidamente, apesar de o gradiente de concentração aquoso ($C_1 - C_2$) ser o mesmo em ambos os casos.

pH e ionização

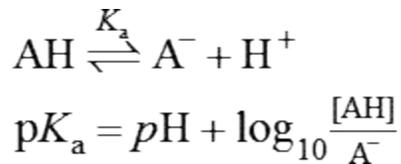
Um fator complicador importante com relação à permeação da membrana é o fato de que muitos fármacos são ácidos ou bases fracas, existindo, portanto, tanto na forma não ionizada quanto na ionizada; a razão entre as duas formas varia com o pH. Para uma base fraca, B, a reação de ionização é:



E a constante de dissociação pK_a é dada pela equação de Henderson-Hasselbalch:

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

Para um ácido fraco, AH:



Em ambos os casos, a espécie ionizada, BH^+ ou A^- , apresenta solubilidade lipídica muito baixa, sendo virtualmente incapaz de difundir-se através de membranas, exceto onde exista um mecanismo específico de transporte. A lipossolubilidade de uma espécie sem carga, B ou AH, depende da natureza química do fármaco; para muitos fármacos, a espécie sem carga é suficientemente lipossolúvel para permitir uma rápida difusão através da membrana, mas existem exceções (p. ex., antibióticos aminoglicosídeos; [Cap. 51](#)) em que mesmo a molécula sem carga é insuficientemente lipossolúvel, não apresentando difusão de monta. Em geral, isso se deve à presença de grupos ligantes de hidrogênio (como as hidroxilas do componente açúcar dos aminoglicosídeos) que fazem com que a molécula sem carga fique hidrofílica.

Partição pelo pH e aprisionamento iônico

A ionização afeta não apenas a velocidade com a qual os fármacos atravessam as membranas, mas também a distribuição de equilíbrio das moléculas dos fármacos entre compartimentos aquosos, se houver diferença de pH entre eles. A [Figura 8.3](#) mostra como um ácido fraco (p. ex., **aspirina**, pK_a de 3,5) e uma base fraca (p. ex., **petidina**, pK_a de 8,6) estariam distribuídos, no equilíbrio, entre três compartimentos do organismo, quais sejam: plasma (pH de 7,4), urina alcalina (pH de 8) e suco gástrico (pH de 3). Em cada compartimento, a razão entre as formas ionizada e não ionizada de um fármaco é determinada pelo seu pK_a e o pH do compartimento. Presume-se que a forma não ionizada possa atravessar a membrana e conseqüentemente alcançar concentrações iguais em cada compartimento, e que a forma ionizada não consegue atravessá-la. O resultado é que, no equilíbrio, a concentração total (ionizada + não ionizada) do fármaco será diferente em cada compartimento, com um fármaco ácido sendo concentrado no

compartimento com um pH alto (“aprisionamento iônico”) e vice-versa. Os gradientes de concentração produzidos pelo aprisionamento iônico podem, em teoria, ser muito grandes se houver grande diferença de pH entre os compartimentos. Assim, a aspirina apresentaria concentração quatro vezes maior no túbulo renal alcalino que no plasma, e cerca de 6.000 vezes maior no plasma que no meio ácido do estômago. No entanto, é improvável que, na realidade, gradientes tão grandes sejam alcançados, sendo duas as razões: em primeiro lugar, a presunção de impermeabilidade total das formas polares não é realista, e até mesmo uma pequena permeabilidade atenuaria consideravelmente a diferença de concentração que pode ser alcançada; em segundo lugar, os compartimentos do organismo raramente chegam ao equilíbrio. Nem o conteúdo gástrico nem o fluido tubular renal ficam estáticos, e o fluxo de moléculas de fármacos resultante reduz os gradientes de concentração bem abaixo das condições teóricas de equilíbrio. Contudo, o mecanismo de partição pelo pH explica corretamente alguns dos efeitos qualitativos das alterações de pH em diferentes compartimentos do organismo sobre a farmacocinética de fármacos que são ácidos fracos ou bases fracas, especialmente com relação à eliminação renal e à penetração pela barreira hematoencefálica.

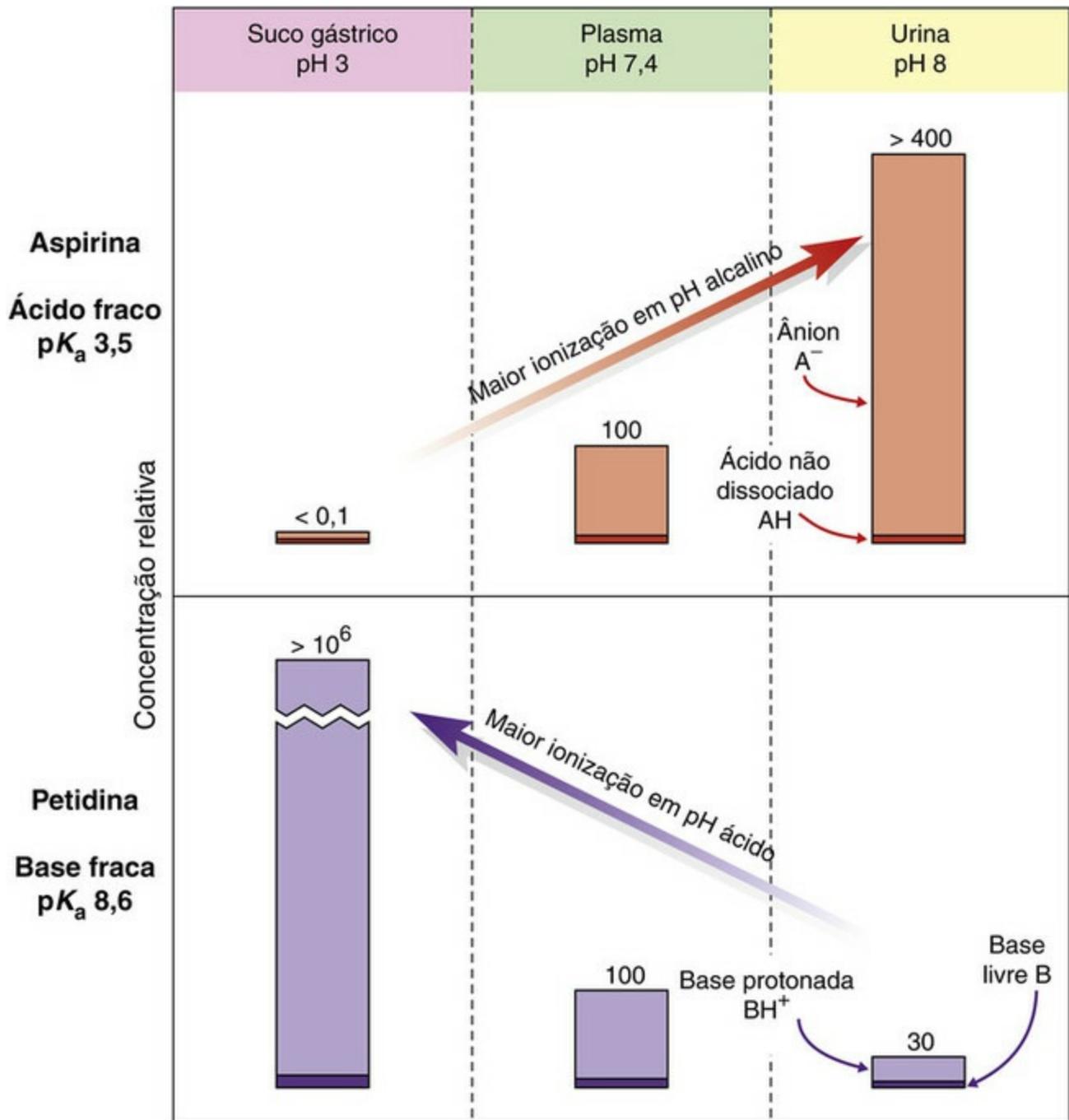


FIG. 8.3 Partição teórica de um ácido fraco (aspirina) e uma base fraca (petidina) entre compartimentos aquosos (urina, plasma e suco gástrico) de acordo com a diferença de pH entre eles.

Os números representam concentrações relativas (concentração plasmática total = 100). Presume-se que a forma não carregada em cada caso pode atravessar a barreira celular que separa os compartimentos, atingindo, assim, a mesma concentração em todos os três. Variações na ionização fracional em função do pH dão origem a grandes diferenças na concentração total em relação ao plasma.

A partição pelo pH não é o principal determinante do local de absorção de fármacos no trato gastrointestinal. Isso ocorre em razão da enorme área de absorção das vilosidades e microvilosidades do íleo, comparada com a área de absorção do estômago, que é muito menor, diminuindo, assim, sua importância. Desse modo, a absorção de um fármaco ácido, como a aspirina, é aumentada por fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico (p. ex., **metoclopramida**) e retardada por fármacos que o reduzem (p. ex., a **propantelina**), apesar de o pH ácido do estômago favorecer a absorção de ácidos fracos. A [Figura 8.4](#)

mostra valores de pK_a de alguns fármacos comuns.

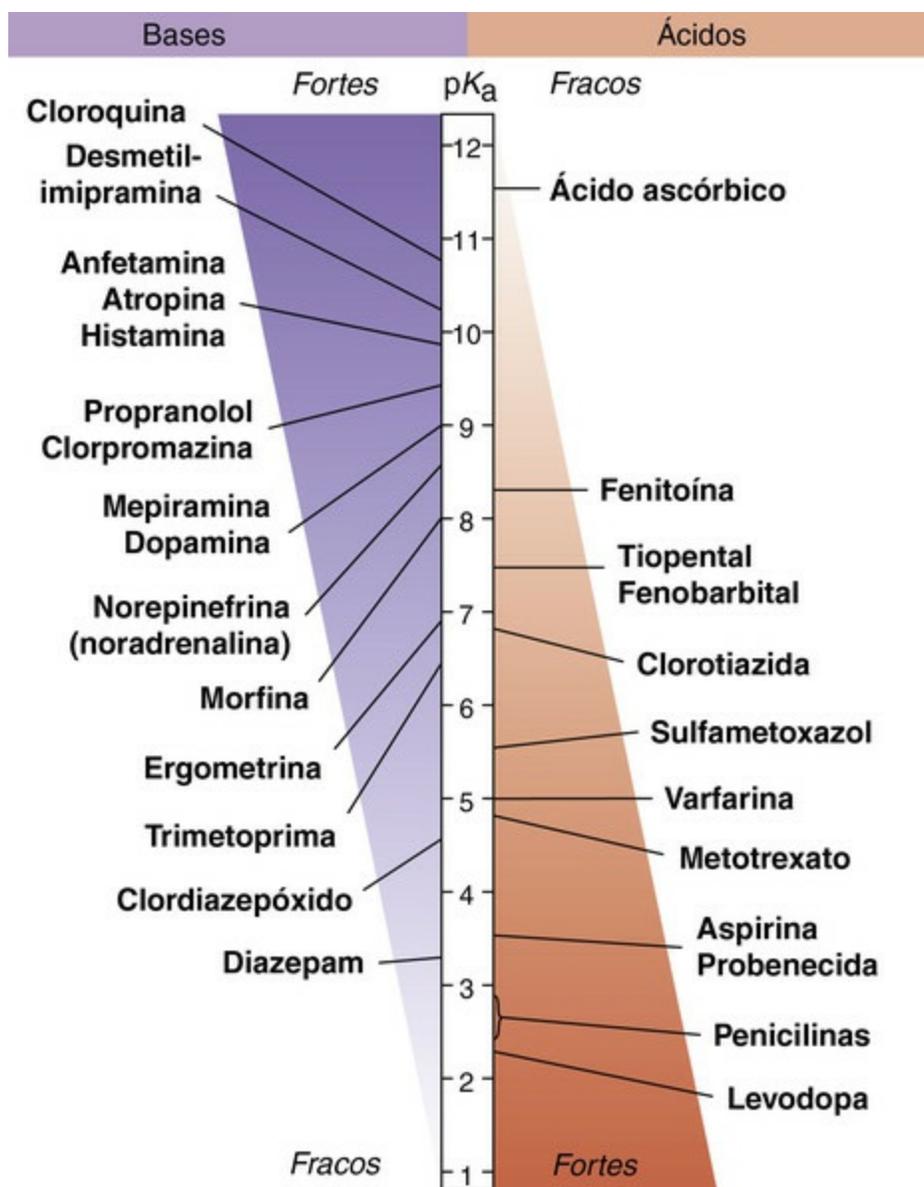


FIG. 8.4 Valores de pK_a para alguns fármacos ácidos e básicos.

A partição pelo pH tem várias consequências importantes:

- O aprisionamento da base livre de alguns fármacos antimaláricos (p. ex., **cloroquina**, [Cap. 54](#)) no ambiente ácido do vacúolo alimentar do parasita da malária contribui para a interrupção da via de digestão da hemoglobina que é a base do seu efeito tóxico sobre o parasita.
- A acidificação da urina acelera a eliminação de bases fracas e retarda a de ácidos fracos ([Cap. 9](#)).
- A alcalinização da urina tem o efeito oposto: reduz a eliminação de bases fracas e aumenta a de ácidos fracos.
- O aumento do pH do plasma (p. ex., pela administração de bicarbonato de sódio) faz com que ácidos fracos sejam extraídos do SNC para o plasma. O oposto é verdadeiro, ou seja, a redução do pH do plasma (p. ex., pela administração de um inibidor da anidrase carbônica, como a **acetazolamida**) faz com que ácidos fracos sejam

concentrados no SNC, aumentando sua neurotoxicidade. Esse conhecimento tem consequências práticas na escolha do método de alcalinização da urina para o tratamento de uma superdosagem de aspirina: o bicarbonato e a acetazolamida aumentam o pH urinário e, portanto, facilitam a eliminação dos salicilatos. Por outro lado, o bicarbonato reduz a distribuição de salicilatos no SNC, enquanto a acetazolamida a aumenta.

Transporte mediado por transportadores

Muitas membranas celulares apresentam mecanismos especializados de transporte que regulam a entrada e a saída de moléculas fisiologicamente importantes, tais como açúcares, aminoácidos, neurotransmissores e íons metálicos. São divididos de modo amplo em *transportadores carreadores* (SLC, do inglês, *solute carrier*) *solúveis* e *transportadores cassetes de ligação ao ATP* (ABC, do inglês, *ATP-binding cassette*). Os primeiros facilitam a movimentação passiva de solutos a favor de seu gradiente eletroquímico, enquanto os últimos são bombas ativas movidas por ATP. Acredita-se que mais de 300 genes humanos codifiquem esses transportadores, a maioria atuando principalmente em substratos endógenos, mas alguns também transportam substâncias exógenas (“xenobióticos”), inclusive fármacos (Hediger *et al.*, 2004). O papel de tais transportadores nas funções neurotransmissoras é discutido nos [Capítulos 13, 14 e 37](#).

Transportadores de cátions e ânions orgânicos

Dois SLC estruturalmente relacionados que são importantes na distribuição de fármacos são os transportadores de cátions orgânicos (OCTs, do inglês, *organic cation transporters*) e de ânions orgânicos (OATs, do inglês, *organic anion transporters*). A molécula transportadora consiste em uma proteína transmembrana que liga uma ou mais moléculas ou íons, muda de conformação e os libera do outro lado da membrana. Esses sistemas podem operar de maneira puramente passiva, sem qualquer fonte de energia; nesse caso, eles apenas facilitam os processos de equilíbrio transmembrana das espécies transportadas, na direção do seu gradiente eletroquímico. Os OCTs translocam dopamina, colina e diferentes fármacos, incluindo **vecurônio**, **quinina** e **procaïnâmica**. São “uniportadores” (*i. e.*, cada molécula transportadora se liga a uma molécula de soluto de cada vez e a transporta a favor do seu gradiente). O OCT2 (presente nas células do túbulo proximal do rim) concentra fármacos como a **cisplatina** nessas células (um importante fármaco antineoplásico; [Cap. 56](#)), resultando na sua nefrotoxicidade seletiva; fármacos relacionados (p. ex., carboplatina, **oxaliplatina**) não são transportados pelo OCT2 e são menos nefrotóxicos; a competição pelo OCT2 com a **cimetidina** oferece uma possível proteção contra a nefrotoxicidade da cisplatina ([Fig. 8.5](#)). Outros SLCs estão acoplados ao gradiente eletroquímico de Na⁺ ou de outros íons através da membrana, gerado pelas bombas de íons dependentes de ATP ([Cap. 4](#)); nesse caso, o transporte pode ocorrer contra o gradiente eletroquímico. Pode haver transporte de uma molécula em troca de outra (“antiporte”) ou o transporte de duas moléculas juntas na mesma direção (“simporte”). Os OATs são responsáveis pela secreção renal de uratos, prostaglandinas, algumas vitaminas e *p*-amino hipurato, e de fármacos como a **probenecida**, muitos

antibióticos, antivirais, anti-inflamatórios não esteroidais e antineoplásicos. A captação é alimentada pela troca com ácidos dicarboxílicos intracelulares (principalmente α -cetoglutarato, em parte derivado do metabolismo celular e em parte devido a cotransporte com o Na^+ , que entra nas células a favor de seu gradiente de concentração). A energia metabólica é fornecida pelo ATP pela troca Na^+/K^+ . Como o transporte mediado por transportadores envolve uma etapa de ligação, ele apresenta características de saturação.

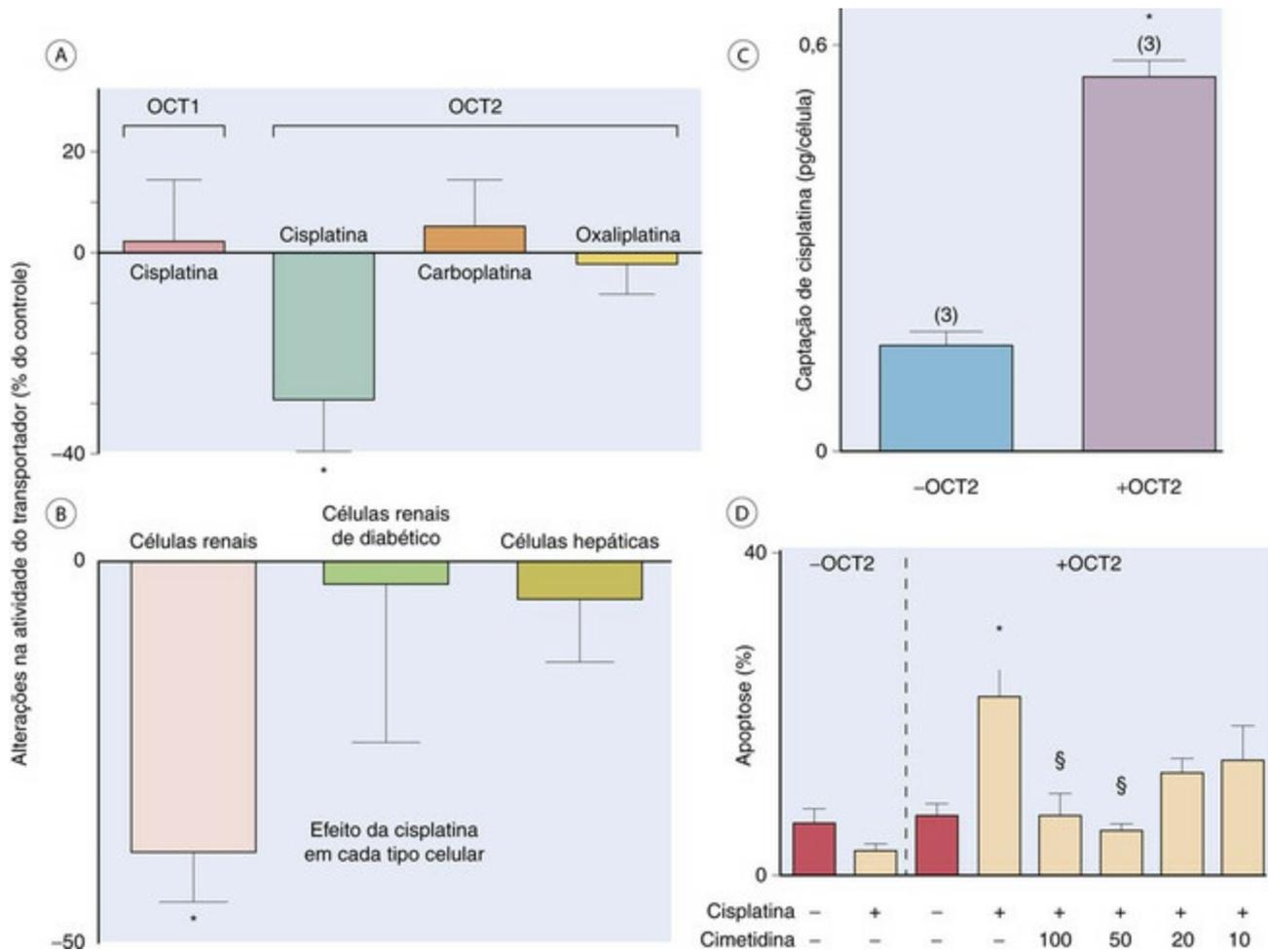


FIG. 8.5 O transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2) humano medeia a nefrotoxicidade da cisplatina.

O OCT2 é expresso nos rins, enquanto o OCT1 é expresso no fígado. A cisplatina (100 $\mu\text{mol/l}$) influencia a atividade do OCT2, mas não a do OCT1, cada um sendo expresso em uma linhagem celular em cultura [A], enquanto a carboplatina e a oxaliplatina, que são fármacos menos nefrotóxicos, não influenciam. A cisplatina influencia a atividade de OCT2 de maneira similar em células tubulares renais humanas frescas, mas não em hepatócitos frescos ou células renais provenientes de pacientes diabéticos, os quais são menos suscetíveis à nefrotoxicidade por cisplatina [B]. A cisplatina acumula-se nas células que expressam OCT2 [C] e causa morte celular [D]. A cimetidina compete com a cisplatina pelo OCT2 e a proteção contra a apoptose induzida pela cisplatina é dependente da concentração [D] – as concentrações de cimetidina estão em $\mu\text{mol/l}$. (Dados redesenhados de Ciarimboli et al., 2005 Am J Pathol 167, 1477-1484.)

Transportadores desse tipo estão amplamente distribuídos, e muitos efeitos farmacológicos resultam de interferências em sua atuação. Assim, as terminações nervosas apresentam mecanismos de transporte para acumular determinados neurotransmissores, existindo muitos exemplos de fármacos que atuam por inibição

desses mecanismos de transporte (Caps. 13, 14, 37, 47 e 48). Contudo, de um ponto de vista farmacocinético geral, os principais locais em que os SLCs (incluindo OCTs e OATs) são expressos, e o transporte de fármacos mediado por transportadores é importante, são:

- A barreira hematoencefálica.
- O trato gastrointestinal.
- O túbulo renal.
- O trato biliar.
- A placenta.

Transportadores P-glicoproteína

As P-glicoproteínas (P-gp; P significando “permeabilidade”), que pertencem à superfamília de transportadores ABC, são a segunda classe importante de transportadores e responsáveis pela resistência a múltiplos fármacos em células cancerosas. Estão presentes nas membranas ciliadas dos túbulos renais, no canalículo biliar, nos processos basais de astrócitos nos microvasos cerebrais e no trato gastrointestinal. Desempenham papel importante na absorção, distribuição e eliminação de muitos fármacos, e frequentemente colocalizam-se junto com os transportadores SLC de fármacos, de modo que um fármaco que tenha sido concentrado, por exemplo, por um transportador OAT na membrana basolateral de uma célula tubular renal possa então ser bombeado para fora da célula por uma P-gp na membrana luminal.

A variação polimórfica nos genes que codificam SLCs e P-gp contribui para a variação genética individual na resposta a diferentes fármacos. OCT1 transporta inúmeros fármacos, incluindo a **metformina** (utilizada no tratamento de diabetes; Cap. 31), para dentro dos hepatócitos (em contraste com OCT2, o qual é ativo nas células do túbulo proximal do rim, citado anteriormente). A metformina atua parcialmente através de efeitos intracelulares dentro dos hepatócitos. Os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs, do inglês, *single nucleotide polymorphisms*) que prejudicam a função de OCT1 influenciam a eficácia da metformina (Fig. 8.6). Esse é apenas um exemplo de muitas influências genéticas na eficácia dos fármacos ou na toxicidade através da alteração da atividade dos carreadores que interferem na disponibilidade do fármaco. Além disso, a indução ou inibição competitiva do transporte pode ocorrer na presença de um segundo ligante que se liga ao carreador, havendo então o potencial para interações medicamentosas (Fig. 8.5 e Cap. 10). Além dos processos descritos até aqui, que regulam o transporte de moléculas dos fármacos através das barreiras entre diferentes compartimentos aquosos, dois fatores adicionais têm influência preponderante na distribuição e eliminação de fármacos. São eles:

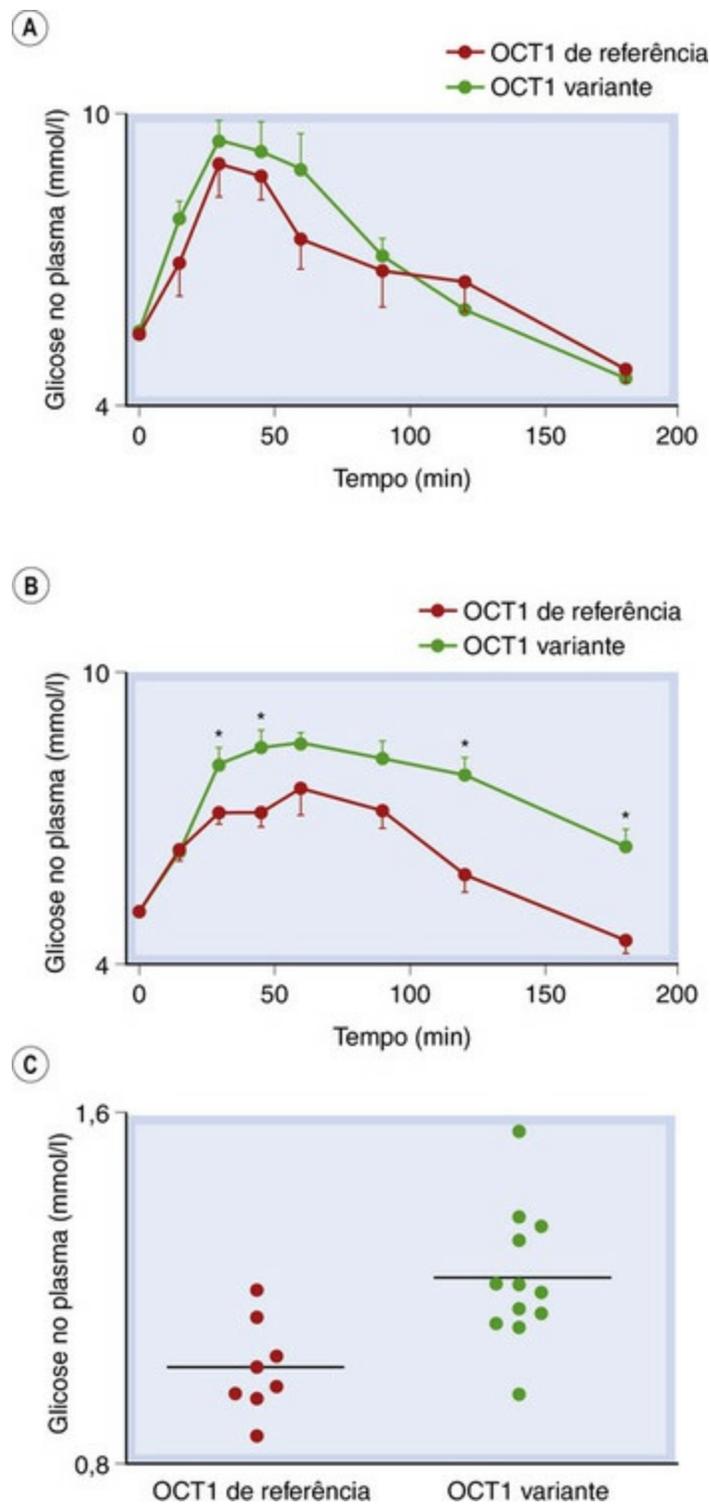


FIG. 8.6 As variações genéticas do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1) estão associadas a diferentes respostas à metformina em humanos saudáveis.

[A] Um teste de tolerância oral à glicose (TTG) mostrou uma resposta semelhante da glicose plasmática em indivíduos-controle com somente alelos de *OCT1* de referência *versus* indivíduos com pelo menos um alelo do *OCT1* com função reduzida. [B] Em contraste, após o tratamento com metformina, a resposta ao TTG foi menor nos mesmos indivíduos de referência que naqueles com a função do alelo de *OCT1* reduzida – *i. e.*, o efeito da metformina foi menor no grupo dos alelos variantes. [C] A exposição da glicose estimada por área sob a curva de tempo glicêmica (AUC, do inglês, *area under curve*) foi significativamente menor em indivíduos com somente alelos de *OCT1* de referência, $P = 0,004$. (Dados retirados de Yan Shu et al., 2007 *J Clin Invest* 117, 1422-1431.)

- Ligação a proteínas plasmáticas.
- Partição na gordura corporal e outros tecidos.

Ligação de fármacos a proteínas plasmáticas

Em concentrações terapêuticas no plasma, muitos fármacos encontram-se principalmente na forma ligada. A fração de fármaco livre em solução aquosa pode ser menor que 1%, estando o restante associado a proteínas plasmáticas. A porção livre do fármaco é que constitui a forma farmacologicamente ativa. Essas diferenças são pequenas na ligação da proteína (p. ex., 99,5 *versus* 99,0%) podem ter amplos efeitos na concentração de fármaco livre e na sua eficácia. Tais diferenças são comuns entre o plasma humano e o plasma de espécies utilizadas nos testes pré-clínicos, e devem ser levadas em consideração ao se estipular a dose ideal para os “primeiros estudos em humanos”. A albumina, que liga muitos fármacos ácidos (p. ex., **varfarina**, anti-inflamatórios não esteroidais, sulfonamidas) e um pequeno número de fármacos básicos (p. ex., antidepressivos tricíclicos e clorpromazina), é a proteína plasmática mais importante no que se refere à ligação de fármacos. Outras proteínas plasmáticas, incluindo a β -globulina e uma glicoproteína ácida cujo nível aumenta nas doenças inflamatórias, também foram implicadas na ligação de determinados fármacos básicos, como a quinina.



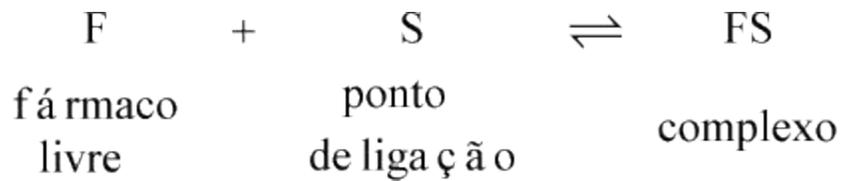
Movimentos de fármacos através das barreiras celulares

- Para atravessar as barreiras celulares (p. ex., mucosa gastrointestinal, túbulo renal, barreira hematoencefálica, placenta), os fármacos devem atravessar membranas lipídicas.
- Os fármacos atravessam as membranas lipídicas principalmente por (a) difusão passiva e (b) transferência mediada por transportadores.
- A lipossolubilidade de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas.
- Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas; seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch.
- Com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas lipídicas; isso acarreta a partição pelo pH.
- A partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente alto, enquanto as bases fracas fazem o oposto.
- O transporte mediado por transportadores envolve carreadores de solutos (SLCs), incluindo os transportadores de cátions (OCTs) e de ânions orgânicos (OATs), e P-gps (transportadores ABC), no túbulo renal, barreira hematoencefálica e epitélio gastrointestinal. Estes são importantes na determinação da distribuição de muitos fármacos, são suscetíveis a variações genéticas e alvos para interações entre fármacos.

A quantidade de ligação de um fármaco a proteínas depende de três fatores:

- A concentração de fármaco livre.
- Sua afinidade pelos locais de ligação.
- A concentração de proteínas.

Inicialmente, a reação de ligação pode ser vista como uma associação simples das moléculas do fármaco a uma população finita de locais de ligação, de modo exatamente análogo à ligação fármaco-receptor ([Cap. 2](#)):



A concentração normal de albumina no plasma é de aproximadamente 0,6 mmol/l (4 g/100 ml). Com dois pontos de ligação por molécula de albumina, a capacidade de ligação da albumina plasmática seria de aproximadamente 1,2 mmol/l. Para a maioria dos fármacos, a concentração plasmática total necessária para que haja um efeito clínico é muito menor que 1,2 mmol/l. Assim, com as doses terapêuticas usadas normalmente, os pontos de ligação estão longe de estar saturados, e a concentração de fármaco ligado [FS] é quase diretamente proporcional à concentração de fármaco livre [F]. Nessas condições, a fração ligada, $[FS]/([F] + [FS])$ não depende da concentração do fármaco. No entanto, alguns fármacos, como a **tolbutamida** ([Cap. 31](#)), agem em concentrações plasmáticas nas quais a ligação com a albumina plasmática está muito próxima da saturação (*i. e.*, no platô da curva de ligação). Isso significa que, com maior dose, aumenta desproporcionalmente a concentração livre (farmacologicamente ativa). Esse fato é ilustrado pela [Figura 8.7](#).

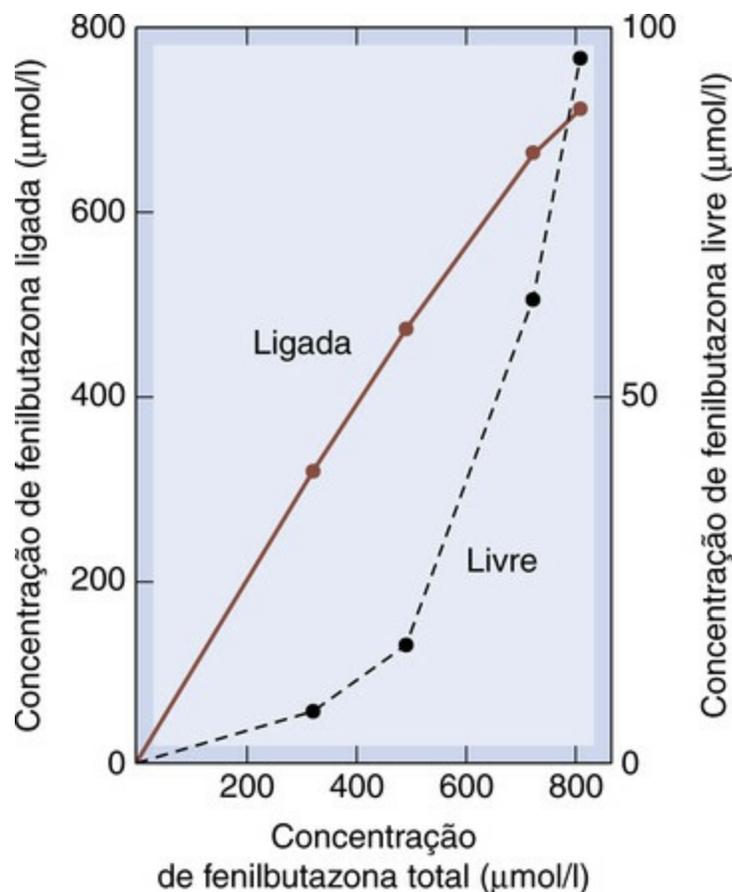


FIG. 8.7 Ligação da fenilbutazona à albumina plasmática.

O gráfico mostra o aumento desproporcional na concentração livre conforme a concentração total aumenta, pois os locais de ligação aproximam-se da saturação. (Dados de Brodie B, Hogben CAM 1957 J Pharm Pharmacol 9:345.)

A albumina plasmática liga muitos fármacos diferentes, podendo, assim, haver competição entre eles. Se dois fármacos (A e B) assim competirem, a administração do fármaco B pode reduzir a ligação proteica do fármaco A, aumentando a concentração plasmática da sua forma livre. Para que isso ocorra, o fármaco B precisa ocupar uma fração apreciável dos pontos de ligação. Poucos fármacos terapêuticos afetam a ligação de outros fármacos, pois, em concentrações plasmáticas terapêuticas, ocupam apenas uma diminuta fração dos pontos de ligação disponíveis. As *sulfonamidas* (Cap. 51) são uma exceção. Como ocupam cerca de 50% dos pontos de ligação em concentrações terapêuticas, podem causar efeitos nocivos ao deslocar outros fármacos ou, em bebês prematuros, a bilirrubina (mais adiante). Já se deu muita importância a esse tipo de interação como fonte de efeitos adversos de fármacos em uma clínica médica, mas esse tipo de competição é menos importante do que se pensava (Cap. 57).

Partição na gordura corporal e em outros tecidos

A gordura representa um grande compartimento apolar. Na prática, isso é importante somente para alguns fármacos, especialmente porque o coeficiente de partição óleo:água efetivo é relativamente baixo para a maioria dos fármacos. A **morfina**, por exemplo, apesar de ser lipossolúvel o bastante para atravessar a barreira hematoencefálica, tem um coeficiente de partição óleo:água de apenas 0,4 e, por isso, seu sequestro pela gordura corporal é de pequena importância. Por outro lado, o **tiopental** (coeficiente de partição

óleo:água de aproximadamente 10) acumula-se substancialmente no tecido adiposo. Isso apresenta consequências importantes que limitam sua utilidade como um anestésico intravenoso para início imediato (“indução”) da anestesia e foi substituído pelo **propofol** em muitos países, mesmo para essas indicações (Cap. 41).



Ligação de fármacos às proteínas plasmáticas

- A albumina plasmática é a mais importante e é uma fonte de variações entre espécies; a globulina- β e a glicoproteína ácida também se ligam a alguns fármacos que são bases.
- A albumina plasmática se liga principalmente fármacos ácidos (aproximadamente duas moléculas por molécula de albumina). A ligação saturável às vezes leva a uma relação não linear entre a dose do fármaco e a concentração de sua porção livre (ativa).
- Uma extensa ligação proteica retarda a eliminação do fármaco (metabolismo e/ou filtração glomerular).
- A competição entre fármacos pela ligação proteica pode, embora raramente, levar a interações medicamentosas clinicamente importantes, mas isso é pouco frequente.

O segundo fator que limita o acúmulo de fármacos na gordura é o seu baixo suprimento sanguíneo – menos de 2% do débito cardíaco. Conseqüentemente, os fármacos são levados lentamente para a gordura corporal, e o equilíbrio teórico da distribuição entre gordura e água corporal é retardado. Para fins práticos, portanto, a partição na gordura corporal quando os fármacos são administrados agudamente é importante somente para alguns poucos fármacos altamente lipossolúveis (p. ex., anestésicos gerais; Cap. 41). Contudo, quando fármacos lipossolúveis são administrados cronicamente, o acúmulo no tecido adiposo é geralmente significativo (p. ex., benzodiazepínicos; Cap. 44). Além disso, alguns fármacos e contaminantes ambientais (como os inseticidas), se ingeridos regularmente, acumulam-se de maneira lenta, mas progressiva, no tecido adiposo.

A gordura corporal não é o único tecido em que os fármacos podem acumular-se. A **cloroquina** – um medicamento antimalárico (Cap. 54) – tem alta afinidade pela melanina, sendo captada por tecidos como a retina, rica em grânulos de melanina, responsável por sua toxicidade ocular. As tetraciclina (Cap. 51) acumulam-se lentamente em ossos e dentes, pois apresentam alta afinidade pelo cálcio, não devendo, por isso, ser administradas a crianças. Concentrações muito altas de **amiodarona** (um fármaco usado no tratamento de arritmias cardíacas; Cap. 21) acumulam-se no fígado e pulmões, podendo causar efeitos adversos como hepatite e fibrose intersticial.

Absorção de fármacos e vias de administração

A **Figura 8.8** mostra esquematicamente as principais vias de administração e eliminação dos fármacos. Absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma. Portanto, ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa, em que ela está completa por definição. Existem casos, como a administração tópica de um creme esteroide para a pele ou a inalação de um broncodilatador na forma de aerossol no tratamento da asma (**Cap. 28**), em que a absorção, como definida previamente, não é necessária para que o fármaco atue, mas, na maioria dos casos, o fármaco deve entrar no plasma antes de chegar ao seu local de ação.

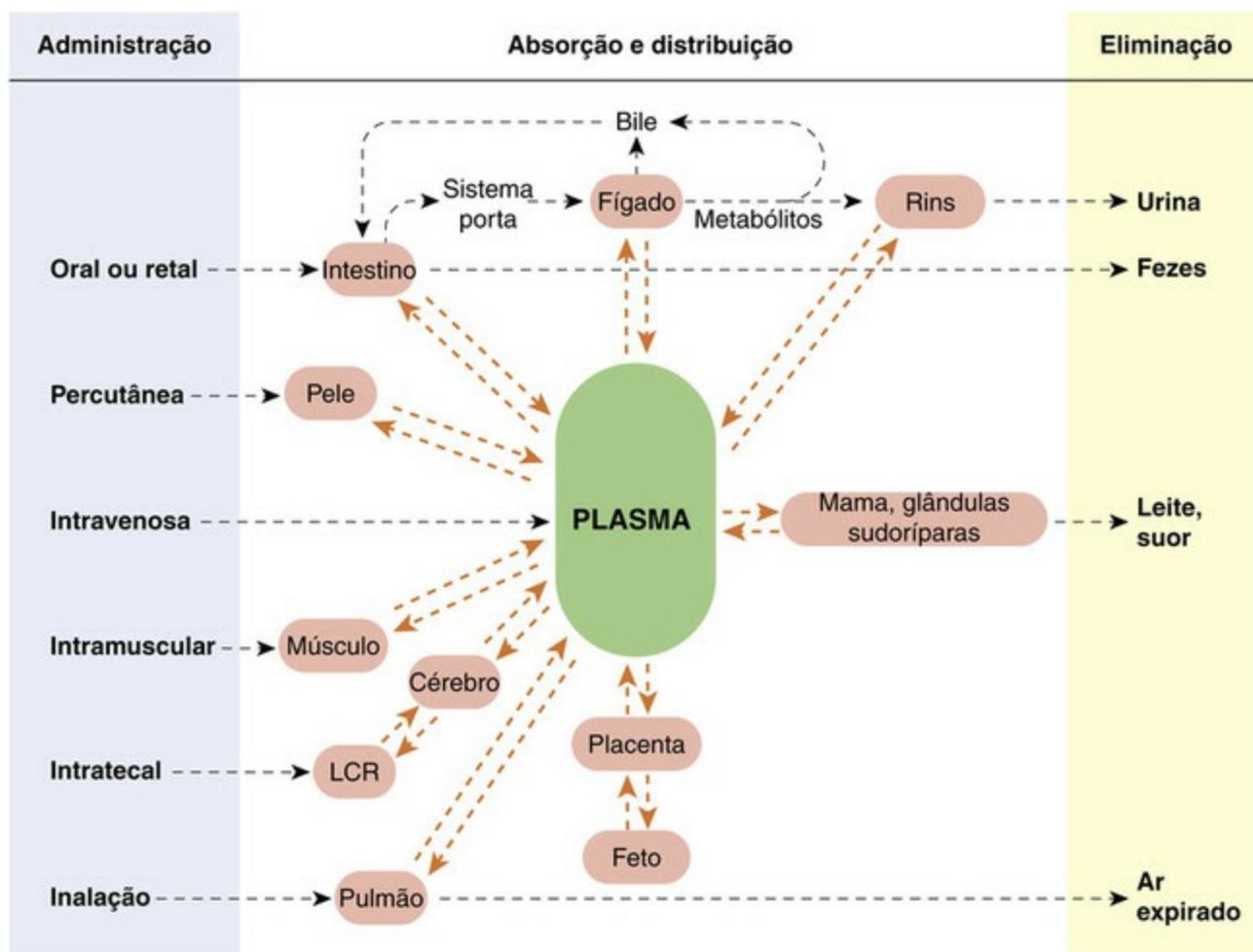


FIG. 8.8 Principais vias de administração e eliminação de fármacos.

As principais vias de administração são:

- Oral
 - Sublingual
 - Retal
 - Aplicação em outras superfícies epiteliais (p. ex., pele, córnea, vagina e mucosa nasal)
 - Inalação
- Injeção
 - Subcutânea
 - Intramuscular
 - Intravenosa
 - Intratecal
 - Intravítrea.

Administração oral

Em sua maioria, os fármacos são administrados pela boca e deglutidos. Ocorre pouca absorção até que o fármaco chegue ao intestino delgado, apesar de alguns fármacos não polares, aplicados na mucosa bucal ou debaixo da língua, serem absorvidos diretamente na boca (p. ex., nitratos orgânicos, [Cap. 21](#); e buprenorfina, [Cap. 42](#)).

Absorção de fármacos no intestino

O mecanismo de absorção da maioria dos fármacos é o mesmo de outras barreiras epiteliais, ou seja, transferência passiva a uma velocidade que é determinada pela ionização e lipossolubilidade das moléculas do fármaco. A [Figura 8.9](#) mostra a absorção de uma série de ácidos e bases fracos em função de seu pK_a . Como esperado, bases fortes com pK_a de 10 ou mais são pouco absorvidas, assim como os ácidos fortes com pK_a inferior a 3, porque estão totalmente ionizados. O curare, um veneno usado por índios da América do Sul em flechas, contém compostos de amônio quaternário que bloqueiam a transmissão neuromuscular ([Cap. 13](#)). Essas bases fortes são pouco absorvidas pelo trato gastrointestinal, de modo que a carne de animais mortos dessa maneira era segura para consumo.

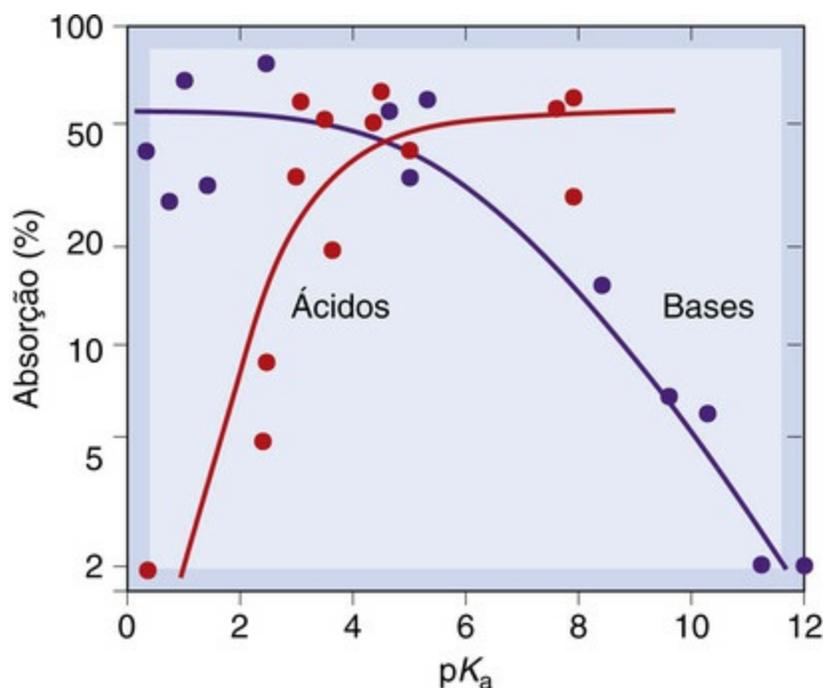


FIG. 8.9 Absorção de fármacos no intestino em função do pK_a para ácidos e bases. Ácidos e bases fracos são bem absorvidos; ácidos e bases fortes são pouco absorvidos. (Redesenhado de Schanker LS et al. 1957 J Pharmacol 120, 528.)

Existem alguns casos em que a absorção intestinal depende de transporte mediado por transportadores, e não da difusão simples. Exemplos incluem a **levodopa**, que, usada no tratamento da doença de Parkinson ([Cap. 40](#)), liga-se ao transportador que normalmente transporta a fenilalanina, e a **fluoruracila** ([Cap. 56](#)), um fármaco citotóxico transportado pelo sistema que carrega pirimidinas (timina e uracila). O ferro é absorvido com o auxílio

de transportadores específicos na superfície da mucosa jejunal e o cálcio é absorvido por um transportador dependente de vitamina D.

Fatores que afetam a absorção gastrointestinal

Em geral, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente é absorvido em 1 a 3 horas, mas numerosos fatores, alguns fisiológicos e outros relacionados com sua formulação, alteram essa absorção. Os principais fatores são:

- Conteúdo intestinal (p. ex., alimentado ou em jejum).
- Motilidade gastrointestinal.
- Fluxo sanguíneo esplâncnico.
- Tamanho da partícula e formulação.
- Fatores físico-químicos, incluindo algumas interações entre fármacos.

A influência da alimentação, que altera tanto o conteúdo intestinal como o fluxo de sangue esplâncnico, é rotineiramente examinada em fases precoces dos ensaios clínicos, e os conselhos de prescrição são elaborados de acordo com eles. A motilidade gastrointestinal tem grande efeito. Muitos distúrbios (p. ex., enxaqueca, neuropatia diabética) causam estase gástrica, reduzindo a absorção de fármacos. O tratamento com fármacos também pode afetar a motilidade, reduzindo-a (p. ex., fármacos que bloqueiam receptores muscarínicos; [Cap. 13](#)) ou aumentando-a (p. ex., **metoclopramida**, um antiemético usado no tratamento da enxaqueca para facilitar a absorção de analgésicos). O movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal (p. ex., alguns tipos de diarreia) pode comprometer a absorção. Diversos fármacos (p. ex., **propranolol**) alcançam uma concentração plasmática mais alta se tomados após uma refeição, provavelmente porque o alimento aumenta o fluxo sanguíneo esplâncnico. Por outro lado, esse fluxo é acentuadamente reduzido por hipovolemia ou insuficiência cardíaca, com conseqüente redução na absorção de fármacos.

O tamanho da partícula e a formulação exercem importantes efeitos sobre a absorção. Em 1971, constatou-se que pacientes de um hospital de Nova York precisavam inusitadamente de altas doses de manutenção de **digoxina** ([Cap. 21](#)). Um estudo em voluntários normais revelou que os comprimidos regulares de digoxina de diferentes fabricantes resultavam em concentrações plasmáticas muito diferentes ([Fig. 8.10](#)), apesar de o conteúdo de digoxina nos comprimidos ser o mesmo, em virtude de diferenças no tamanho das partículas. Como a digoxina não é muito bem absorvida, pequenas diferenças na formulação farmacêutica podem fazer grande diferença no grau de absorção.

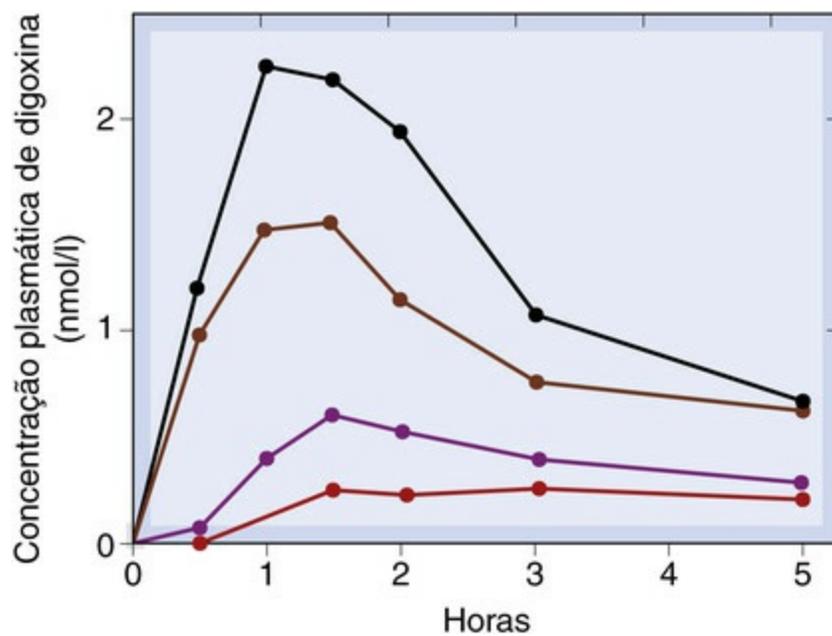


FIG. 8.10 Variações na absorção oral de diferentes formulações de digoxina. As quatro curvas mostram as concentrações plasmáticas médias obtidas para as quatro preparações, dadas em ocasiões diferentes a quatro indivíduos. A grande variação levou à padronização dos comprimidos de digoxina depois que este estudo foi publicado. (De Lindenbaum J et al. 1971 N Engl J Med 285, 1344.)

Os produtos terapêuticos são formulados farmacêuticamente de modo a produzir as características de absorção desejadas. As cápsulas podem ser projetadas para permanecer intactas por algumas horas após a ingestão para retardar a absorção; os comprimidos podem ter um revestimento resistente para produzir o mesmo efeito. Em alguns casos, faz-se uma mistura de partículas de liberação lenta e rápida na mesma cápsula, a fim de promover uma absorção rápida, mas sustentada. Sistemas farmacêuticos mais elaborados incluem diversas preparações de liberação modificada que tornam possível administração menos frequente. Tais preparações não somente aumentam o intervalo entre as doses, como também reduzem os efeitos adversos relacionados com os altos picos de concentração plasmática após a administração de uma formulação convencional.

Quando os fármacos são engolidos, em geral, a intenção é que sejam absorvidos e causem efeito sistêmico, mas existem exceções. A **vancomicina** é muito pouco absorvida, sendo administrada oralmente para erradicar o *Clostridium difficile* da luz intestinal em pacientes com colite pseudomembranosa (um efeito adverso de antibióticos de amplo espectro causado pelo surgimento desse microrganismo no intestino). A **mesalazina** é uma formulação do ácido 5-aminossalicílico com revestimento acrílico dependente do pH que sofre degradação no íleo terminal e cólon proximal, sendo usada para o tratamento de doença inflamatória intestinal que afeta essa parte do intestino. A **olsalazina** é um pró-fármaco (págs. 114–115) que consiste em um dímero de duas moléculas do ácido 5-aminossalicílico que é clivado por bactérias do cólon, sendo usada para o tratamento de pacientes com colite distal.

Biodisponibilidade e bioequivalência

Para chegar à circulação sistêmica, por exemplo, desde a luz do intestino delgado, o

fármaco precisa, além de atravessar barreiras locais como a mucosa intestinal, também vencer a sucessão de enzimas que podem inativá-lo na parede intestinal e no fígado, referida como metabolismo ou eliminação “pré-sistêmica” ou “de primeira passagem”. O termo *biodisponibilidade* é usado para indicar a fração (F) de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção quanto a degradação metabólica local. F é medida determinando-se a concentração plasmática *versus* curvas de evolução temporal em um grupo de indivíduos após administração oral e (em ocasiões diferentes) intravenosa (a fração absorvida após administração intravenosa é, por definição, igual a 1). As áreas sob as curvas (AUC, do inglês, *area under curve*) de evolução temporal da concentração plasmática são usadas para estimar F como $AUC_{\text{oral}}/AUC_{\text{intravenosa}}$. A biodisponibilidade não é uma característica apenas dos fármacos: variações na atividade enzimática da parede intestinal ou do fígado, no pH gástrico ou na motilidade intestinal também a afetam. Por isso, não se pode falar estritamente em biodisponibilidade de uma determinada preparação, mas apenas daquela preparação para certo indivíduo em uma ocasião específica; e a F determinada em um grupo de voluntários sadios pode ser substancialmente diferente do valor estipulado em pacientes com doenças do sistema gastrointestinal ou circulatório.

A biodisponibilidade somente se relaciona com a proporção total de fármaco que chega à circulação sistêmica, negligenciando a velocidade de absorção. Se um fármaco é absorvido completamente em 30 minutos, ele alcançará uma concentração plasmática muito maior (tendo um efeito mais acentuado) do que se for absorvido ao longo de várias horas. Os serviços de vigilância – que precisam tomar decisões sobre o licenciamento de produtos que são “equivalentes genéricos” dos produtos patenteados – requerem evidência de “bioequivalência” com base na máxima concentração alcançada ($C_{\text{máx}}$), e o tempo decorrido desde a administração das doses até a $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$) e $AUC_{(0-\infty)}$. Para a maioria dos fármacos, cada um desses parâmetros ($AUC_{(0-\infty)}$, $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$) deve estar entre 80 e 125% da preparação comercializada para que o novo produto genérico seja aceito como bioequivalente (EMEA, 2009).

Administração sublingual

A absorção diretamente da cavidade oral às vezes é útil (desde que o fármaco não tenha um sabor muito ruim) quando se deseja um efeito rápido, especialmente quando o fármaco é instável no pH gástrico ou rapidamente metabolizado pelo fígado. O **trinitrato de glicerila** e a **buprenorfina** são exemplos de fármacos comumente administrados pela via sublingual (Caps. 21 e 41, respectivamente). Os fármacos absorvidos na boca passam diretamente para a circulação sistêmica sem entrar no sistema porta, escapando, assim, do metabolismo de primeira passagem pelas enzimas da parede do intestino e do fígado.

Administração retal

A administração retal é usada para fármacos que devem produzir um efeito local (p. ex., anti-inflamatórios usados no tratamento da colite ulcerativa) ou efeitos sistêmicos. A

absorção após a administração retal geralmente não é confiável, mas pode ser útil em pacientes em quadro emético ou incapazes de tomar medicamentos por via oral (p. ex., no pós-operatório). Às vezes é usada para administrar **diazepam** a crianças que se encontram em *estado de mal epilético* (Cap. 45), nas quais é difícil estabelecer um acesso venoso.

Aplicação em superfícies epiteliais

Administração cutânea

A administração cutânea é usada quando é necessário um efeito local na pele (p. ex., esteroides tópicos, Cap. 27). No entanto, pode haver absorção apreciável, causando efeitos sistêmicos; por vezes, a absorção é explorada terapêuticamente, por exemplo na aplicação local de géis de agentes anti-inflamatórios não esteroidais, como o **ibuprofeno** (Cap. 26).

A maioria dos fármacos é muito pouco absorvida pela pele intacta. Contudo, diversos inseticidas organofosforados (Cap. 13), que precisam atravessar a cutícula dos insetos para exercer seu efeito, são absorvidos pela pele, ocorrendo intoxicação acidental em trabalhadores rurais.

▼ Narra-se o caso de um florista de 35 anos de idade ocorrido em 1932. “Enquanto fazia um pequeno conserto elétrico em sua bancada de trabalho, ele se sentou em uma cadeira na qual um pouco de *Nico-Fume liquid* (uma solução a 40% de nicotina livre) tinha sido derramado. Ele sentiu sua roupa ficar molhada na região da nádega esquerda, uma área do tamanho da palma de sua mão. O florista não se importou muito com o ocorrido e continuou seu trabalho por cerca de 15 minutos, quando, repentinamente, foi acometido por náusea e sensação de desmaio, e viu-se banhado em suor. A caminho do hospital, ele perdeu a consciência.” Ele sobreviveu e, 4 dias depois, “ao receber alta, recebeu a mesma roupa que vestia quando chegou ao hospital. A roupa havia sido guardada em uma sacola de papel e ainda estava úmida na região em que ficou molhada pela solução de nicotina”. O que ocorreu a seguir era previsível. Sobreviveu de novo, mas, desde então, “sentia-se incapaz de entrar em uma estufa na qual estivesse sendo aplicado spray de nicotina”. A nicotina transdérmica é usada atualmente para reduzir os sintomas de abstinência que ocorrem quando um indivíduo está parando de fumar (Cap. 49).

As apresentações transdérmicas, nas quais o fármaco é incorporado em um adesivo para ser aplicado na pele, são de uso cada vez mais frequente, e diversos fármacos (p. ex., **estrógeno** e **testosterona**, para terapia de reposição hormonal [Cap. 35]) estão disponíveis nessa apresentação. Esses adesivos produzem uma taxa estável de liberação do fármaco, evitando o metabolismo pré-sistêmico. O **fentanil** está disponível como um adesivo para o tratamento de dor intermitente (Cap. 42). Contudo, esse método é apropriado apenas para fármacos lipossolúveis e é relativamente caro.

Sprays nasais

Análogos de alguns hormônios peptídicos como, por exemplo, do **hormônio antidiurético** (Cap. 33) e do **hormônio liberador de gonadotrofina** (Cap. 35) são aplicados através de *spray* nasal, assim como a **calcitonina** (Cap. 36). Acredita-se que a absorção ocorra através da mucosa que recobre o tecido linfóide nasal. Ela é semelhante à mucosa que recobre as placas de Peyer no intestino delgado, que também é singularmente permeável.

Colírios

Muitos fármacos são aplicados na forma de colírio, dependendo da absorção através do epitélio do saco conjuntival para produzir seus efeitos. Efeitos locais desejáveis podem ser alcançados sem causar efeitos colaterais sistêmicos. Por exemplo, a **dorzolamida** é um inibidor da anidrase carbônica administrada na forma de colírio para reduzir a pressão ocular em pacientes com glaucoma. Esse efeito é alcançado sem afetar os rins (Cap. 29), evitando, assim, a acidose causada pela administração oral da acetazolamida. No entanto, ocorre certa absorção sistêmica nos olhos, resultando em efeitos indesejáveis (p. ex., broncoespasmo em pacientes asmáticos usando colírio de **timolol** para glaucoma).

Administração por inalação

A via inalatória é usada para os anestésicos voláteis e gasosos, servindo o pulmão tanto como via de administração quanto de eliminação. A troca rápida resultante da grande área e do fluxo sanguíneo possibilita a obtenção de ajustes rápidos na concentração plasmática. O comportamento farmacocinético dos anestésicos inalatórios é discutido com mais detalhes no [Capítulo 41](#).

Fármacos utilizados pelos seus efeitos nos pulmões também são administrados por inalação, geralmente na forma de aerossol. Glicocorticoides (p. ex., **dipropionato de beclometasona**) e broncodilatadores (p. ex., **salbut**; Cap. 28) são administrados por essa via para alcançar altas concentrações locais, minimizando os efeitos adversos sistêmicos. Contudo, os fármacos administrados por inalação geralmente são absorvidos parcialmente, podendo ocorrer efeitos adversos sistêmicos. A modificação química de um fármaco pode minimizar essa absorção. Por exemplo, o **ipratrópio**, um antagonista de receptores muscarínicos (Caps. 13 e 28), é um análogo de amônio quaternário da atropina. Ele é usado como um broncodilatador inalado, pois sua baixa absorção minimiza os efeitos adversos sistêmicos.

Administração por injeção

A injeção intravenosa é a via mais rápida e confiável de administração de um fármaco. A injeção em *bolus* produz concentração muito alta do fármaco, primeiro no coração direito e nos vasos pulmonares e, depois, na circulação sistêmica. A concentração máxima alcançada nos tecidos depende criticamente da velocidade da injeção. A administração intravenosa por infusão constante evita as incertezas da absorção em outros locais e das altas concentrações plasmáticas causadas pela injeção em *bolus*.

A injeção de fármacos por via subcutânea ou intramuscular geralmente produz um efeito mais rápido que a administração oral, mas a velocidade da absorção depende muito do local da injeção e do fluxo sanguíneo local. Os fatores limitantes da velocidade de absorção no local da injeção são:

- Difusão através do tecido.
- Remoção pelo fluxo sanguíneo local.

A absorção no local da injeção (às vezes desejável, mas não sempre; mais adiante) aumenta quando o fluxo sanguíneo aumenta. A *hialuronidase* (uma enzima que degrada a matriz extracelular, aumentando, assim, a difusão) também amplia a absorção no local da injeção. Por outro lado, a absorção está reduzida em pacientes com insuficiência circulatória (“choque”), nos quais a perfusão tecidual está reduzida (Cap. 22).

Métodos para retardar a absorção

Pode ser desejável retardar a absorção, ou para produzir um efeito local prolongado ou para prolongar as ações sistêmicas. Por exemplo, a adição de epinefrina (adrenalina) a um anestésico local reduz a absorção do anestésico na circulação geral, prolongando apropriadamente o efeito anestésico (Cap. 43). A formulação de insulina com protamina e zinco produz uma forma de ação prolongada (Cap. 31). A benzilpenicilina procaína (Cap. 51) é um sal pouco solúvel da **penicilina**; quando administrada como uma solução aquosa, é absorvida lentamente, prolongando sua ação. A esterificação de hormônios esteroides (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, propionato de testosterona; Cap. 35) e de fármacos antipsicóticos (p. ex., decanoato de flufenazina; Cap. 46) aumenta a sua solubilidade em óleo, reduzindo sua velocidade de absorção quando injetados em solução oleosa.

Outro método utilizado para conseguir a absorção lenta e contínua de certos hormônios esteroides (p. ex., o **estradiol**; Cap. 35) é a implantação subcutânea do fármaco, formulado, por exemplo, na forma de um *pellet* sólido. A velocidade de absorção é proporcional à área da superfície do implante.

Injeção intratecal

A injeção de um fármaco no espaço subaracnoide através de uma agulha de punção lombar é usada para propósitos especiais. O **metotrexato** (Cap. 56) é administrado dessa maneira no tratamento de determinadas leucemias da infância para evitar recidivas no SNC. A anestesia regional pode ser produzida através da administração intratecal de um anestésico local, como a **bupivacaína** (Cap. 43); analgésicos opioides também podem ser usados dessa maneira (Cap. 42). O **baclofeno** (um análogo do GABA; Cap. 38) é utilizado para tratar espasmos musculares incapacitantes. Ele é administrado pela via intratecal para minimizar seus efeitos adversos. Alguns antibióticos (p. ex., aminoglicosídeos) atravessam a barreira hematoencefálica lentamente e, em situações clínicas raras em que são essenciais (p. ex., infecções do sistema nervoso com bactérias resistentes a outros antibióticos), podem ser administrados por via intratecal ou diretamente nos ventrículos cerebrais através de um reservatório.

Injeção intravítrea

O **ranibizumabe** (fragmento de anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento vascular endotelial, [Cap. 22](#)) é administrado pelo oftalmologista no tratamento de pacientes com degeneração macular associada à idade através de injeção intravítrea.



Absorção e biodisponibilidade dos fármacos

- Fármacos com lipossolubilidade muito baixa, incluindo os ácidos e bases fortes, geralmente são pouco absorvidos no trato gastrointestinal.
 - Poucos fármacos (p. ex., **levodopa**) são absorvidos por transferência mediada por transportadores.
 - A absorção no trato gastrointestinal depende de muitos fatores, incluindo:
 - motilidade gastrointestinal
 - pH gastrointestinal
 - tamanho das partículas
 - interação físico-química com o conteúdo intestinal (p. ex., interação química entre cálcio e antibióticos tetraciclina).
- A biodisponibilidade é a fração de uma dose ingerida de um fármaco que tem acesso à circulação sistêmica. Ela pode ser baixa porque é incompleta ou porque o fármaco é metabolizado na parede intestinal ou no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica.
- A bioequivalência implica que, se uma formulação de um fármaco for substituída por outra, não haverá consequências clínicas indesejáveis.

Distribuição dos fármacos no organismo

Compartimentos líquidos do organismo

A água corporal está distribuída em quatro compartimentos principais ([Fig. 8.11](#)). A água total do organismo varia de 50 a 70% do peso corporal e, em mulheres, a porcentagem é menor que em homens.

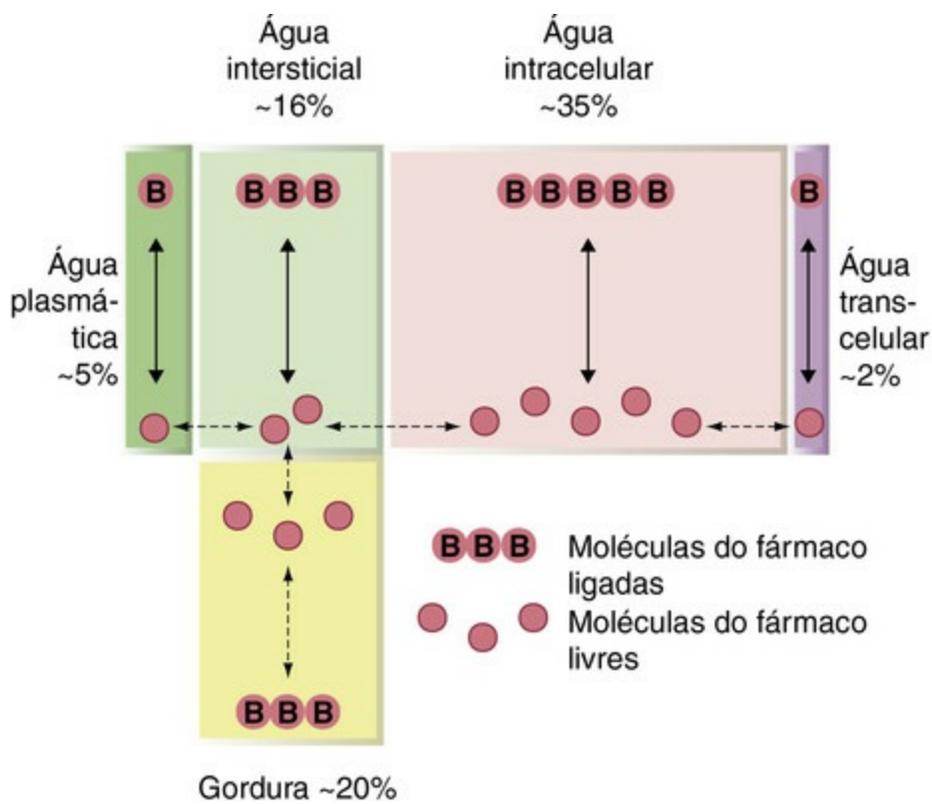


FIG. 8.11 Principais compartimentos líquidos do organismo expressos em porcentagem do peso corporal. As moléculas dos fármacos existem na forma ligada ou livre em cada compartimento, mas apenas a fração livre é capaz de movimentar-se entre os compartimentos.

O líquido extracelular compreende o plasma (em torno de 4,5% do peso corporal), líquido intersticial (16%) e linfa (1,2%). O líquido intracelular (30 a 40%) é a soma do conteúdo líquido de todas as células do corpo. O líquido transcelular (2,5%) inclui os líquidos cefalorraquidiano, intraocular, peritoneal, pleural e sinovial e as secreções digestivas. O feto também pode ser considerado um tipo especial de compartimento transcelular. Dentro de cada um desses compartimentos aquosos, as moléculas de fármacos estão presentes tanto livres em solução quanto na forma ligada; além disso, os fármacos que são ácidos ou bases fracas existem como uma mistura em equilíbrio das formas com carga e sem carga, e a posição do equilíbrio depende do pH.

O padrão do equilíbrio de distribuição entre os diversos compartimentos depende, portanto, da:

- Permeabilidade através das barreiras teciduais.
- Ligação dentro dos compartimentos.
- Partição pelo pH.
- Partição óleo:água.

Para passar do compartimento extracelular para os compartimentos transcelulares, o fármaco precisa atravessar uma barreira celular, e a barreira hematoencefálica é um exemplo particularmente importante.

A barreira hematoencefálica

O conceito de barreira hematoencefálica foi introduzido por Paul Ehrlich para explicar sua observação de que um corante administrado por via intravenosa tingia a maioria dos

tecidos, mas não o cérebro. A barreira consiste em uma camada contínua de células endoteliais unidas por junções de oclusão e cercadas por pericitos. Conseqüentemente, o cérebro é inacessível para a maioria dos fármacos, incluindo muitos antineoplásicos e alguns antibióticos como os aminoglicosídeos, cuja lipossolubilidade é insuficiente para possibilitar sua passagem pela barreira hematoencefálica. Entretanto, a inflamação pode romper a integridade dessa barreira, possibilitando a entrada no cérebro de substâncias que não costumam atravessá-la (Fig. 8.12); conseqüentemente, a penicilina (Cap. 51) pode ser dada pela via intravenosa (em vez da via intratecal) para o tratamento da meningite bacteriana (que é acompanhada de intensa inflamação).

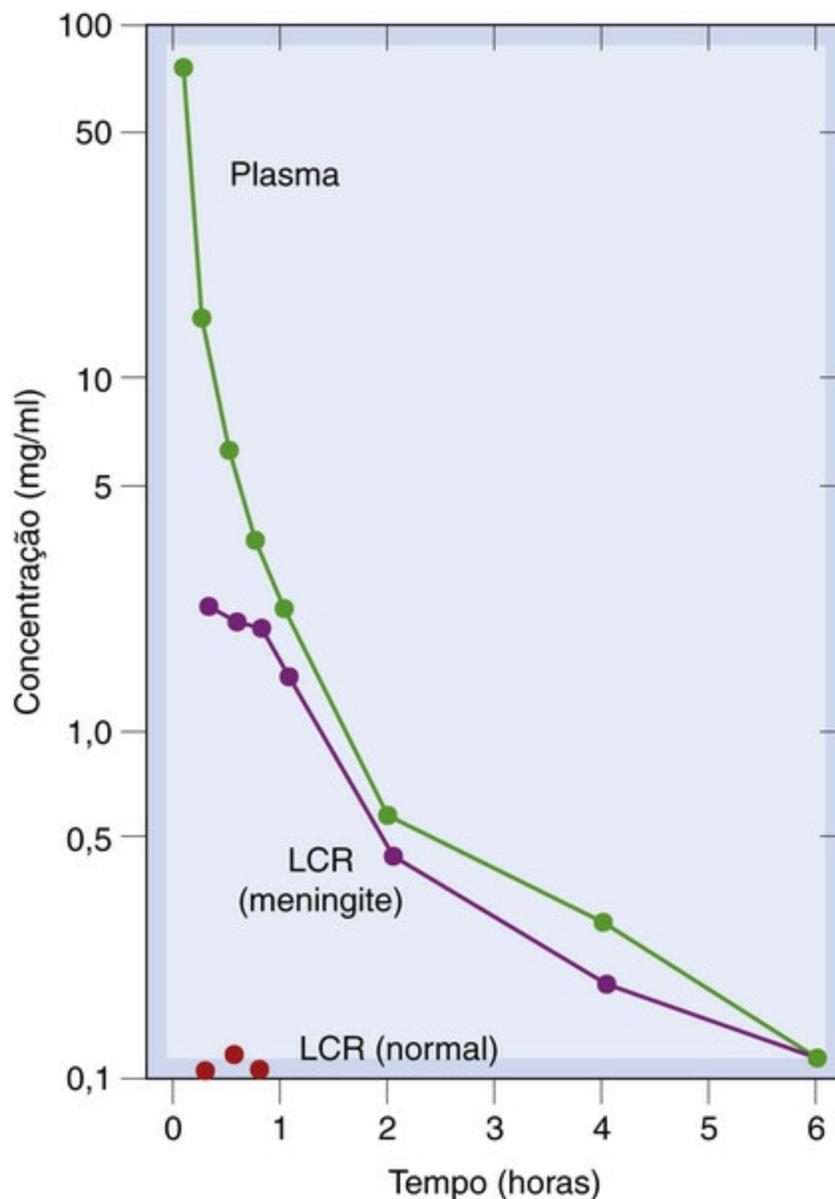


FIG. 8.12 Concentrações de um antibiótico (tienamicina) no plasma e no líquido cefalorraquidiano após uma dose intravenosa (25 mg/kg).

Em coelhos normais, o fármaco não atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR); no entanto, em animais com meningite experimental por *Escherichia coli*, a concentração do fármaco no LCR aproxima-se à do plasma. (De Patamasucon P, McCracken Jr GH 1973 Antimicrob Agents Chemother 3, 270.)

Além disso, em algumas partes do SNC, incluindo a *zona quimiorreceptora do gatilho*, a barreira é permeável. Isso permite que a **domperidona**, um antiemético antagonista do

receptor de dopamina (Caps. 30 e 40) que não atravessa a barreira hematoencefálica, mas que tem acesso à zona quimiorreceptora do gatilho, seja usada para evitar a náusea causada por agonistas dopaminérgicos, como a **apomorfina**, usados para o tratamento dos estágios avançados da doença de Parkinson. Isso é conseguido sem perda de efetividade, pois os receptores de dopamina nos gânglios da base só são acessíveis a fármacos que tenham atravessado a barreira hematoencefálica.

O **brometo de metilnaltrexona** é um antagonista de receptor opioide μ de ação periférica utilizado para o tratamento de constipação induzida por opioides, como parte de um tratamento paliativo. Apresenta absorção gastrointestinal limitada e não atravessa a barreira hematoencefálica; portanto, não bloqueia os efeitos desejados dos opioides no SNC. Diversos peptídeos, incluindo a bradicinina e as encefalinas, aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Existe interesse em explorar esse efeito para melhorar a penetração dos fármacos anticâncer no tratamento de tumores cerebrais. Além disso, o estresse extremo aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica a fármacos como a **piridostigmina** (Cap. 13), que geralmente apresentam ação periférica.²

Volume de distribuição

O volume de distribuição aparente V_d (Cap. 10) é definido como o volume necessário para conter a quantidade total do fármaco (Q) no organismo, na mesma concentração presente no plasma (C_p):

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

É importante evitar a identificação, de modo muito rígido, de uma determinada faixa de V_d com um determinado compartimento anatômico. Os fármacos podem atuar em concentrações muito baixas no compartimento específico que dá acesso aos seus receptores. Por exemplo, a insulina tem um V_d semelhante ao volume da água plasmática, mas exerce seu efeito no músculo, tecido adiposo e fígado por meio de receptores que são expostos ao líquido intersticial, e não ao plasma (Cap. 31).

Fármacos em grande parte confinados ao compartimento plasmático

O volume de plasma é de aproximadamente 0,05 l/kg de peso corporal. Alguns fármacos, como a **heparina** (Cap. 24), ficam confinados ao plasma porque a molécula é muito grande para atravessar a parede dos capilares com facilidade. Mais frequentemente, a retenção de um fármaco no plasma após uma dose única reflete uma forte ligação às proteínas plasmáticas. No entanto, é a fração livre do fármaco no líquido intersticial que tem efeitos farmacológicos. Após doses repetidas, ocorre equilíbrio e o V_d medido aumenta. Alguns corantes, como o azul de Evans, ligam-se tão fortemente à albumina

plasmática, que seu V_d é usado experimentalmente para medir o volume plasmático.

Fármacos distribuídos no compartimento extracelular

O volume extracelular total é de aproximadamente 0,2 l/kg, e esse é o V_d aproximado para muitos compostos polares, tais como o vecurônio (Cap. 13), a **gentamicina** e a **carbenicilina** (Cap. 51). Esses fármacos não conseguem entrar com facilidade nas células por sua baixa lipossolubilidade, não atravessando livremente a barreira hematoencefálica nem a placenta. Muitos biofármacos macromoleculares, especialmente anticorpos monoclonais (Cap. 59), distribuem-se no espaço extracelular e alcançam os receptores de superfície das células, mas não entram nas células. Os biofármacos com base em ácidos nucleicos, que atuam no DNA e RNA intracelulares, são frequentemente formulados em sistemas de liberação especiais (págs. 114–115) que facilitam o acesso ao interior da célula, normalmente em pequenas quantidades que, ainda assim, são suficientes para exercer seus efeitos na síntese proteica.

Distribuição na água do organismo

A água total do organismo representa em torno de 0,55 l/kg. Esse valor aproxima-se da distribuição de muitos fármacos que atravessam as membranas celulares facilmente, como a **fenitoína** (Cap. 45) e o **etanol** (Cap. 49). A ligação dos fármacos fora do compartimento plasmático, ou sua partição na gordura, aumenta o V_d acima do conteúdo total de água corporal. Conseqüentemente, também existem muitos fármacos com V_d maior que o volume total da água corporal, como a **morfina** (Cap. 42), antidepressivos tricíclicos (Cap. 47) e **haloperidol** (Cap. 46). Tais fármacos não são removidos do organismo com eficiência pela hemodiálise, que é, pois, inútil no tratamento de superdosagens com esses agentes.

Interações farmacológicas causadas por alteração da absorção

A absorção gastrointestinal é retardada por fármacos que inibem o esvaziamento gástrico, como a atropina e os opioides, ou acelerada por fármacos que promovem o esvaziamento gástrico (p. ex., a metoclopramida; Cap. 30). De modo alternativo, o fármaco A pode interagir física ou quimicamente com o fármaco B no intestino e inibir a sua absorção. Por exemplo, tanto o Ca^{2+} como o Fe^{2+} formam complexos insolúveis com a **tetraciclina**, retardando a sua absorção; a **colestiramina**, uma resina de ligação ao ácido biliar, se liga a diversos fármacos (p. ex., varfarina, digoxina), inibindo a sua absorção se for administrada simultaneamente. Outro exemplo é a adição de **adrenalina (epinefrina)** a injeções de anestésicos locais; a vasoconstrição resultante retarda a absorção dos anestésicos, prolongando o efeito local (Cap. 43).



Distribuição dos fármacos

- Os principais compartimentos são:

- plasma (5% do peso corporal)
- líquido intersticial (16%)
- líquido intracelular (35%)
- líquido transcelular (2%)
- gordura (20%)

- O volume de distribuição (V_d) é definido como o volume que poderia conter todo o conteúdo corporal do fármaco em uma concentração igual à do plasma.
- Fármacos que não são lipossolúveis ficam confinados principalmente no plasma e no líquido intersticial; a maioria não penetra no cérebro após uma dose aguda.
- Os fármacos lipossolúveis chegam a todos os compartimentos, podendo acumular-se na gordura.
- Para os fármacos que se acumulam fora do plasma (p. ex., na gordura ou ligados nos tecidos), o V_d pode exceder o volume corporal total.

Interações farmacológicas causadas por alteração da distribuição

Um fármaco pode alterar a distribuição de outro por competição por um local de ligação comum na albumina plasmática ou na proteína tecidual, mas essas interações raramente são clinicamente importantes, exceto se forem acompanhadas por algum efeito na eliminação do fármaco (Cap. 9). O deslocamento de um fármaco do seu local de ligação no plasma ou tecidos aumenta transitoriamente a concentração de fármaco livre (não ligado). No entanto, isso é seguido de aumento da eliminação, resultando em um novo estado de equilíbrio no qual a concentração total de fármaco no plasma está reduzido, mas a concentração de fármaco livre é igual à anterior, antes da introdução do segundo fármaco “deslocador”. As consequências clínicas potencialmente importantes incluem:

- Toxicidade devido ao aumento temporário na concentração de fármaco livre antes ser alcançado o novo estado de equilíbrio.
- Se a dose for ajustada de acordo com os valores da concentração plasmática total, deverá ser considerado que a faixa de concentração terapêutica desejada será alterada pela coadministração de um fármaco deslocador.
- Quando o fármaco deslocador reduz também a eliminação do primeiro, de tal modo que a concentração livre seja aumentada não somente de maneira aguda, mas também de forma crônica ao novo estado de equilíbrio, pode seguir-se toxicidade grave.

Embora muitos fármacos tenham apreciável afinidade para a albumina plasmática e, portanto, possam ter potencial de interagir neste sentido, há poucos exemplos de interações deste tipo clinicamente importantes. Os fármacos ligados a proteínas, que são administrados em doses suficientemente elevadas para agir como agente de deslocamento, incluem diversas *sulfonamidas* e o **hidrato de cloral**; o ácido tricloroacético, um metabólito do hidrato de cloral, liga-se fortemente à albumina plasmática. O deslocamento da bilirrubina da albumina por tais fármacos, em neonatos prematuros ictericos, pode ter consequências clinicamente desastrosas: o metabolismo da bilirrubina está subdesenvolvido no fígado prematuro e a bilirrubina não ligada pode atravessar a

barreira hematoencefálica imatura e causar *kernicterus* (coloração dos gânglios basais pela bilirrubina). Isso provoca um distúrbio de movimento intolerável e permanente conhecido como coreoatetose, caracterizado por movimentos involuntários de contorção e flexão na criança.

A dose de fenitoína é ajustada de acordo com a verificação de sua concentração no plasma, e tal medição não distingue rotineiramente a fenitoína ligada da livre (*i. e.*, ela reflete a concentração total do fármaco). A introdução de um fármaco que a desloca, em paciente epilético cuja condição é estabilizada com a fenitoína (Cap. 45), reduz a concentração plasmática total deste fármaco devido ao aumento da eliminação do fármaco livre, mas não há perda de eficácia porque a concentração não ligada (ativa) de fenitoína no novo estado de equilíbrio permanece inalterada. Assim, se não for levado em consideração que a faixa terapêutica das concentrações plasmáticas foi reduzida, uma dose aumentada pode ser prescrita, resultando em toxicidade

Há muitos exemplos em que fármacos que alteram as ligações com proteínas adicionalmente reduzem a eliminação do fármaco deslocado, causando interações importantes do ponto de vista clínico. Os *salicilatos* deslocam o **metotrexato** de sua ligação com a albumina e reduzem a sua secreção para o interior do néfron por competição com o transportador de ânions orgânico (OAT; Cap. 9). A **quinidina** e vários outros fármacos antiarrítmicos, incluindo o **verapamil** e a **amiodarona** (Cap. 21), deslocam a digoxina do seu local de ligação no tecido enquanto reduzem, ao mesmo tempo, a sua eliminação renal; conseqüentemente, eles podem causar disritmia grave por causa da toxicidade da digoxina.

Sistemas especiais de liberação de fármacos

Diversas estratégias estão sendo exploradas na tentativa de melhorar o fornecimento de fármacos ao sistema biológico e direcionar o fármaco para seu tecido-alvo. São elas:

- Pró-fármacos.
- Microesferas biologicamente erosíveis.
- Conjugados anticorpo-fármaco.
- Acondicionamento em lipossomas.
- Dispositivos revestidos implantáveis.

Pró-fármacos

Pró-fármacos são precursores inativos metabolizados em metabólitos ativos; eles são descritos no Capítulo 9. Alguns dos exemplos em uso clínico não conferem qualquer benefício óbvio, só tendo sido descoberto de que se tratava de pró-fármacos retrospectivamente, não tendo sido desenvolvidos com esse objetivo. No entanto, alguns deles apresentam vantagens. Por exemplo, o fármaco citotóxico **ciclofosfamida** (Cap. 56) só se torna ativo depois de metabolizado no fígado; por isso, ele pode ser administrado por via oral sem causar danos graves ao epitélio gastrointestinal. A levodopa é absorvida do trato gastrointestinal e atravessa a barreira hematoencefálica através de um mecanismo de transporte de aminoácidos antes de ser convertida em dopamina ativa nas

terminações nervosas dos gânglios da base ([Cap. 40](#)). A **zidovudina** somente é fosforilada em seu metabólito trifosfato ativo, em células que contêm a apropriada transcriptase reversa, conferindo, assim, toxicidade seletiva para as células infectadas com o HIV ([Cap. 52](#)). O **valaciclovir** e o **fanciclovir** são ésteres de pró-fármacos, respectivamente do **aciclovir** e do **penciclovir**. Sua biodisponibilidade é maior que a do aciclovir e penciclovir, que são eles próprios pró-fármacos convertidos em metabólitos ativos nas células infectadas por vírus ([Cap. 52](#)). A **diacetilmorfina** (“heroína”) é um pró-fármaco que atravessa a barreira hemato-encefálica ainda mais rápido que os seus metabólitos ativos, morfina e 6-monoacelilmorfina ([Cap. 42](#)), sendo responsável pelo aumento da excitação e, conseqüentemente, do potencial abuso.

Outros problemas poderiam, teoricamente, ser contornados usando-se os pró-fármacos apropriados – por exemplo, a instabilidade de fármacos no pH gástrico; a irritação gástrica direta (a aspirina foi sintetizada no século XIX em uma tentativa deliberada de produzir-se um pró-fármaco do ácido acetilsalicílico que fosse bem tolerado quando administrado oralmente); a incapacidade do fármaco de atravessar a barreira hematoencefálica etc. Contudo, o progresso desse recurso permanece lento e o otimista projetista de pró-fármacos “precisa ter em mente que a reação normal de um organismo a uma substância estranha é queimá-la para alimentar-se”.

Microesferas biologicamente erosíveis

▼ Microesferas de polímeros biologicamente erosíveis ([Varde & Pack, 2004](#)) podem ser projetadas para aderir ao epitélio da mucosa do trato digestivo. Essas microesferas podem ser preenchidas com fármacos, incluindo substâncias de alto peso molecular, para melhorar sua absorção, que ocorre tanto através do epitélio absorptivo da mucosa quanto pelo epitélio que recobre as placas de Peyer. Nanopartículas de polímeros diversos, que podem ser carregadas com moléculas de fármacos e dirigidas a tecidos específicos, estão em desenvolvimento para muitas aplicações terapêuticas ([Singh & Lillard, 2008](#)), especialmente como um meio de distribuição de fármacos citotóxicos especificamente para células cancerosas ([Cap. 56](#)).

Conjugados anticorpo-fármaco

▼ Um dos objetivos da quimioterapia antineoplásica é melhorar a seletividade dos fármacos citotóxicos ([Cap. 56](#)). Uma possibilidade interessante é ligar o fármaco a um anticorpo direcionado contra um antígeno específico do tumor, que se ligará seletivamente às células tumorais.

Acondicionamento em lipossomas

▼ Lipossomas são vesículas de 0,1-1 µm de diâmetro produzidas por sonicação de uma suspensão aquosa de fosfolipídeos. Tais vesículas podem ser preenchidas com

fármacos insolúveis em lipídeos, que ficam retidos até que o lipossoma se rompa. Os lipossomas são captados pelas células reticuloendoteliais, especialmente no fígado. Eles também se concentram em tumores malignos, havendo a possibilidade de se conseguir, desse modo, a distribuição seletiva de fármacos. A **anfotericina**, um fármaco antifúngico usado no tratamento de micoses sistêmicas (Cap. 53), está disponível em uma formulação lipossômica menos nefrotóxica e mais bem tolerada que a forma convencional, apesar de ser consideravelmente mais cara. Uma formulação de ação longa de **doxorubicina**, encapsulada em lipossomas, está disponível para tratamento de doenças malignas (incluindo câncer de ovário e mieloma), e o **paclitaxel** está disponível em forma de nanopartícula de albumina e é usado no tratamento do câncer de mama (Cap. 56). As nanopartículas lipídicas são usadas para liberar pequenas preparações de RNA, as quais estão em desenvolvimento para uma vasta gama de potenciais indicações (Cap. 59). No futuro, talvez possamos direcionar fármacos ou genes seletivamente para um alvo específico incorporando anticorpos na membrana dos lipossomas.

Dispositivos revestidos implantáveis

▼ Revestimentos impregnados foram desenvolvidos a fim de possibilitar a aplicação localizada de fármacos a partir de implantes. Exemplos incluem a liberação de hormônios para o endométrio a partir de dispositivos intrauterinos e de agentes antitrombóticos e antiproliferativos (fármacos ou radiofármacos) para as artérias coronárias a partir de *stents* (dispositivos tubulares inseridos através de um cateter depois que uma artéria coronária obstruída foi dilatada por um balão). Os *stents* reduzem a recidiva da reestenose, mas isso ainda pode ocorrer nas bordas do dispositivo. Esse importante problema clínico é evitado revestindo-se os *stents* com fármacos como o **sirolimo** (um imunossupressor potente; Cap. 26), embebido em um polímero de superfície.

Referências e leitura complementar

Referências

EMA, 2009. Guideline on the investigation of bioequivalence.

<www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf>. (accessed 8 April 2014).

Singh, R., Lillard, J. W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp. Mol. Pathol.*. 2008; 86:215–223.

Varde, N. K., Pack, D. W. Microspheres for controlled release drug delivery. *Exp. Opin. Biol. Ther.*. 2004; 4:35–51.

Absorção de fármacos

Bailey, D. G. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction. *Br. J. Clin. Pharmacol.*. 2010;

De Gorter, M. K., Xia, C. Q., Yang, J. J., Kim, R. B. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 52:249–273.

Distribuição de fármacos (incluindo a barreira hematoencefálica)

Ciarimboli, G. Organic cation transporters. *Xenobiotica*. 2008; 38:936–971. (Discute a distribuição específica entre espécies e tecidos de diferentes isoformas de OCT e também os polimorfismos em OCTs como fonte de variação da resposta aos fármacos)

Hediger, M. A., Romero, M. F., Peng, J.-B., et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflug. Arch.* 2004; 447:465–468.

Miller, D. S., Bauer, B., Hartz, A. M.S. Modulation of P-glycoprotein at the blood–brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2008; 60:196–209.

Liberação de fármacos

Huttunen, K. M., Raunio, H., Rautio, J. Prodrugs – from serendipity to rational design. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63:750–771.

Moghuini, S. M., Hunter, A. C., Andersen, T. L. Factors controlling nanoparticle pharmacokinetics: an integrated analysis and perspective. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 52:481–503.

¹Isso é ilustrado pelas diferenças de raças e espécies. Por exemplo, cães da raça Collie não têm o gene de multirresistência a fármacos (*mdr1*, do inglês, *multidrug resistance gene*) e uma glicoproteína P, que são contribuições importantes para a barreira hematoencefálica, com consequências relevantes para a medicina veterinária, pois a **ivermectina** (um anti-helmíntico, [Cap. 55](#)) se torna gravemente neurotóxica nas várias raças com ascendência Collie.

²Esse fato foi usado para explicar os sintomas centrais de inibição da colinesterase apresentados por alguns soldados durante a Guerra do Golfo. No contexto do estresse de guerra, esses soldados podem ter sido expostos a inibidores da colinesterase (desenvolvidos como armas químicas e também usados externamente durante o conflito para evitar infestação por insetos).

Metabolismo e eliminação de fármacos

Considerações gerais

Neste capítulo, descrevem-se as fases 1 e 2 da metabolização de fármacos, com ênfase na importância do sistema mono-oxigenase do citocromo P450. Abordam-se os processos de excreção biliar e recirculação entero-hepática dos fármacos e as interações dos fármacos provocadas pela indução ou inibição do metabolismo. Analisam-se a excreção dos fármacos e dos metabólitos pelos rins, bem como as interações dos fármacos provocadas pelos efeitos na excreção renal.

Introdução

A eliminação de um fármaco representa sua exclusão irreversível do corpo. Ela ocorre por meio de dois processos: *metabolismo* e *eliminação*. O metabolismo consiste em anabolismo e catabolismo; isto é, de construção e degradação de substâncias, respectivamente, pela conversão enzimática de uma entidade química em outra dentro do organismo, enquanto a eliminação consiste na saída do fármaco ou seus metabólitos do organismo. As principais vias de excreção são:

- Rins.
- Sistema hepatobiliar.
- Pulmões (importante para anestésicos voláteis/gasosos).

A maior parte dos fármacos deixa o organismo pela urina, inalterados ou na forma de metabólitos polares. Alguns fármacos são secretados na bile através do fígado, mas a maioria deles é reabsorvida no intestino. No entanto, há ocasiões (p. ex., **rifampicina**; [Cap. 51](#)) em que a perda pelas fezes é responsável pela eliminação de uma fração substancial do fármaco inalterado em indivíduos saudáveis, e a eliminação fecal de fármacos como a **digoxina**, normalmente pela urina ([Cap. 21](#)), torna-se progressivamente mais importante em pacientes com insuficiência renal em evolução. A eliminação pelos pulmões ocorre apenas com agentes altamente voláteis ou gasosos (p. ex., anestésicos gerais; [Cap. 41](#)). Alguns fármacos também são eliminados em pequenas quantidades em secreções como o leite ou o suor. A eliminação por essas vias é quantitativamente desprezível, se comparada com a eliminação renal, mas a eliminação pelo leite pode ser importante pelos efeitos no lactente (www.fpnotebook.com/ob/Pharm/MdctnsInLctn.htm).

Substâncias lipofílicas não são eficientemente eliminadas pelos rins. Consequentemente, a maioria dos fármacos lipofílicos é metabolizada a produtos mais

polares, que são então eliminados na urina. O metabolismo de fármacos ocorre predominantemente no fígado, especialmente pelo sistema do citocromo P450 (CYP). Algumas enzimas do P450 são extra-hepáticas e desempenham função importante na biossíntese dos hormônios esteroides (Cap. 33) e eicosanoides (Cap. 18), mas aqui trataremos do catabolismo dos fármacos pelo sistema P450 hepático.

Metabolismo dos fármacos

Os animais desenvolveram sistemas complexos para destoxificar substâncias químicas estranhas (“xenobióticos”), incluindo carcinogênicos e toxinas presentes em plantas venenosas. Os fármacos são um caso especial de xenobióticos e, assim como os alcaloides vegetais, geralmente exibem uma *quiralidade* distinta (*i. e.*, existe mais de um estereoisômero) que afeta seu metabolismo global. O metabolismo dos fármacos envolve dois tipos de reação, conhecidos como de fase 1 e fase 2, que ocorrem de modo sequencial com frequência. Ambas as fases diminuem a lipossolubilidade, aumentando, assim, a eliminação renal.

Reações de fase 1

As reações de fase 1 (p. ex., oxidação, redução ou hidrólise) são catabólicas e seus produtos geralmente são quimicamente mais reativos; por isso, paradoxalmente, às vezes se apresentam mais tóxicos ou carcinogênicos que o fármaco original. As reações de fase 1 normalmente introduzem na molécula um grupo reativo, como o grupo hidroxila, um processo conhecido como “funcionalização”. Esse grupo serve de ponto de ataque para que o sistema de conjugação ligue um substituinte, como o glicuronídeo (Fig. 9.1), o que explica por que as reações de fase 1 tão frequentemente precedem as reações de fase 2. O fígado é especialmente importante nas reações da fase 1. Muitas enzimas hepáticas que metabolizam fármacos, incluindo as enzimas CYP, estão inseridas no retículo endoplasmático liso. Elas geralmente são chamadas de enzimas “microsômicas” porque, na homogeneização e centrifugação diferencial, o retículo endoplasmático é quebrado em fragmentos muito pequenos que somente se sedimentam na fração microsômica depois de centrifugação prolongada em alta velocidade. Para chegarem a essas enzimas, os fármacos devem atravessar a membrana plasmática. Moléculas polares o fazem mais lentamente que as moléculas lipossolúveis, exceto onde existem mecanismos específicos de transporte (Cap. 8), e, por isso, o metabolismo intracelular é importante para fármacos lipossolúveis, enquanto fármacos polares são pelo menos parcialmente eliminados na forma inalterada na urina.

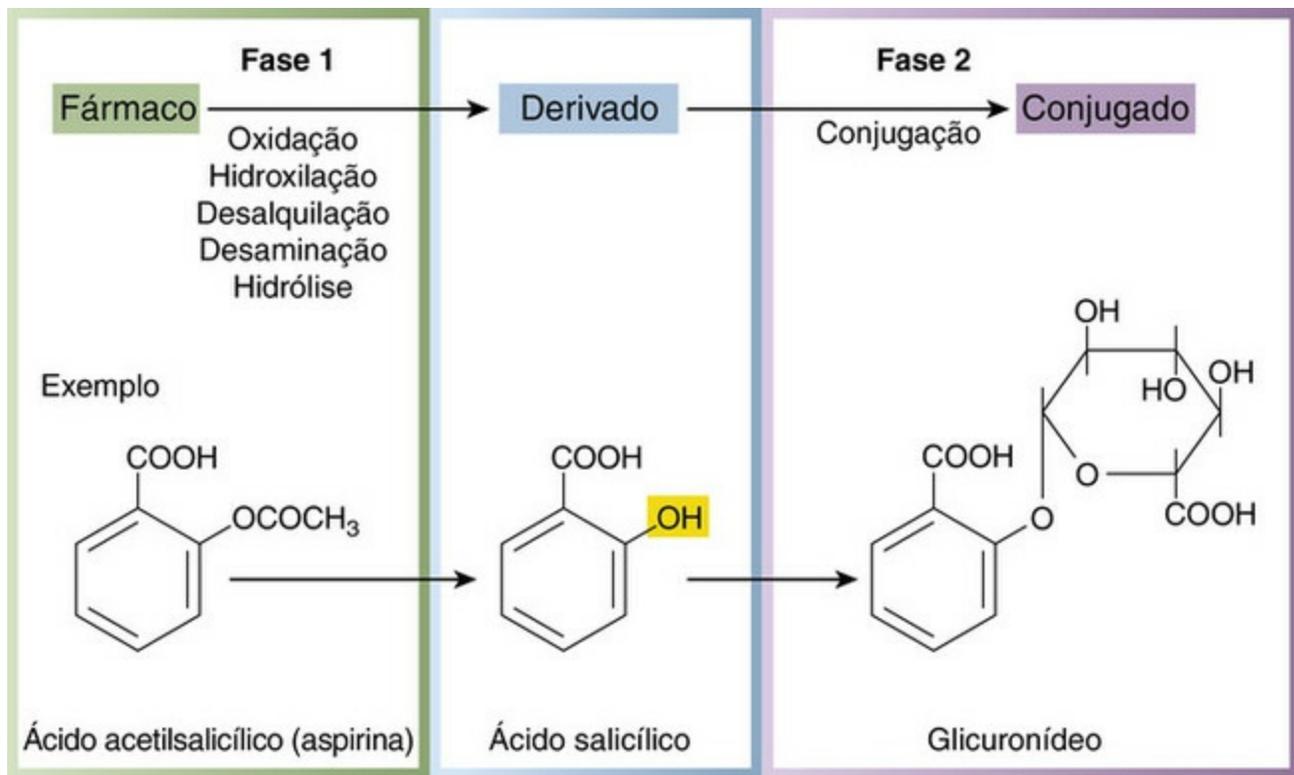


FIG. 9.1 As duas fases do metabolismo dos fármacos.

Sistema mono-oxigenase P450

Natureza, classificação e mecanismo das enzimas P450

As enzimas do citocromo P450 são hemoproteínas abrangendo uma grande família (“superfamília”) de enzimas relacionadas, mas distintas (cada uma chamada de CYP, seguida por um conjunto de números e uma letra). Elas se diferenciam entre si pela sequência de aminoácidos, sensibilidade a inibidores e agentes indutores (mais adiante) e na especificidade das reações que catalisam (para revisão, Anzenbacher, 2007). Os diferentes membros da família apresentam especificidades de substratos distintas, mas que frequentemente se sobrepõem. A purificação e a clonagem das enzimas P450 formam a base da classificação atual, calcada nas similaridades da sequência de aminoácidos. Foram descritas 74 famílias de genes CYP, das quais as três principais (CYP1, CYP2 e CYP3) estão envolvidas no metabolismo de fármacos no fígado humano. A [Tabela 9.1](#) mostra exemplos de fármacos terapêuticos que são substratos para algumas isoenzimas P450 importantes. A oxidação dos fármacos pelo sistema mono-oxigenase P450 requer fármaco (substrato, “FH”), enzima P450, oxigênio molecular, NADPH e NADPH-P450 redutase (a flavoproteína). O mecanismo envolve um ciclo complexo ([Fig. 9.2](#)), mas o resultado da reação é bem simples; ou seja, a adição de um átomo de oxigênio (do oxigênio molecular) ao fármaco para formar um produto hidroxilado (FOH), enquanto o outro átomo de oxigênio é convertido em água.

Tabela 9.1

Exemplos de fármacos que são substratos de isoenzimas P450

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

Adaptado de <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.

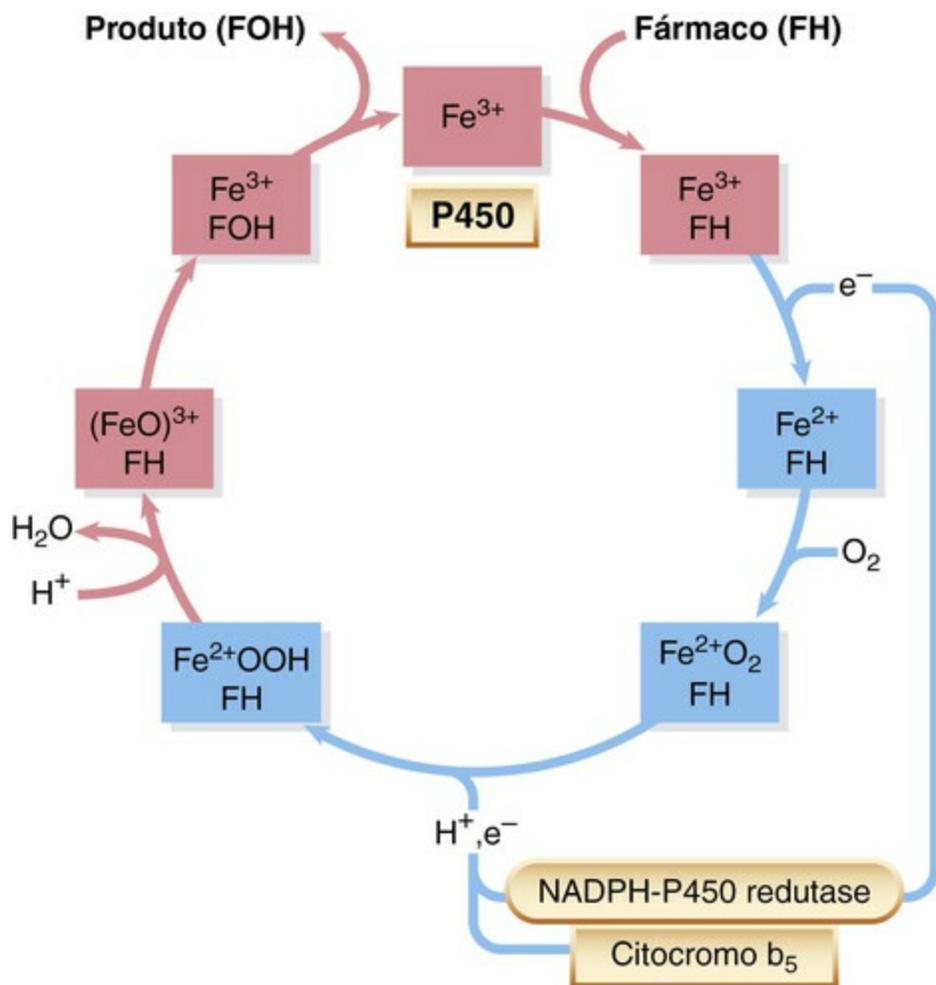


FIG. 9.2 O ciclo da mono-oxigenase P450.

Cada retângulo rosa ou azul representa uma única molécula do citocromo P450 durante o ciclo catalítico. O ferro na P450 encontra-se no estado férrico (retângulos rosa) ou no estado ferroso (retângulos azuis). O P450, que contém ferro férrico (Fe^{3+}), combina-se com uma molécula do fármaco ("FH"); recebe um elétron da NADPH-P450 redutase, que reduz o ferro para Fe^{2+} ; combina-se com oxigênio molecular, um próton e um segundo elétron (da NADPH-P450 redutase ou do citocromo b_5) para formar um complexo $\text{Fe}^{2+}\text{OOH-FH}$. Esse complexo se combina com outro próton para produzir água e o complexo oxeno férrico $(\text{FeO})^{3+}\text{-FH}$. O $(\text{FeO})^{3+}$ extrai um átomo de hidrogênio do FH, com formação de um par de radicais livres de curta duração (ver texto), liberação do fármaco oxidado ("FOH") do complexo e regeneração da enzima P450.

▼ As enzimas P450 contêm propriedades espectrais únicas, e as formas reduzidas se combinam ao monóxido de carbono para formar um composto rosa (daí o "P", do inglês, *pink*) com picos de absorvância próximos a 450 nm (variando de 447 a 452 nm). O primeiro indício de que existem diversas formas de CYP veio da observação de que o tratamento de ratos com 3-metilcolantreno (3-MC), um agente indutor (mais adiante), causa um desvio na absorvância máxima de 450 para 448 nm – a isoforma da enzima induzida por 3-MC absorve o máximo de luz em um comprimento de onda menor que a enzima não induzida.

P450 e variação biológica

Existem variações importantes entre as espécies na expressão e na regulação das enzimas P450. Por exemplo, vias de ativação pelas quais determinadas amins heterocíclicas da

dieta (formadas quando a carne é cozida) originam produtos genotóxicos envolvem um membro da superfamília P450 (CYP1A2), que é constitutiva em seres humanos e ratos (que desenvolvem tumores do cólon após o tratamento com essas amins), mas não em macacos *cinomolgus* (que não desenvolvem esses tumores). Essas diferenças entre as espécies apresentam implicações cruciais para o tipo de espécie a ser usada em testes de toxicidade e potencial carcinogênico durante o desenvolvimento de novos fármacos a serem usados em humanos.

Nas populações humanas, existem fontes importantes de variação interindividual nas enzimas P450, que se revestem de grande importância terapêutica. Tais fontes incluem polimorfismos genéticos (sequências alternativas em um *locus* dentro da fita de DNA – os alelos – que persistem em uma população ao longo de diversas gerações; [Cap. 11](#)). Os fatores ambientais também são importantes, uma vez que inibidores e indutores enzimáticos estão presentes na dieta e no meio ambiente. Por exemplo, um componente do suco de toranja inibe o metabolismo de fármacos (com consequências potencialmente funestas, incluindo arritmias cardíacas), enquanto a couve-de-bruxelas e a fumaça do cigarro induzem as enzimas P450. Os componentes da erva-de-são-joão, um medicamento fitoterápico ([Cap. 47](#)), induzem isoenzimas CYP450 bem como a glicoproteína P (P-gp) ([Cap. 8](#)). As interações dos fármacos, com base nas alterações que um fármaco provoca no metabolismo de outro, são comuns e clinicamente importantes ([Cap. 11](#)).

Nem todas as reações de oxidação dos fármacos envolvem o sistema P450. Vários fármacos são metabolizados no plasma (p. ex., hidrólise do **suxametônio** pela colinesterase plasmática; [Cap. 13](#)), pulmão (p. ex., diversos prostanoides; [Cap. 17](#)) ou intestino (p. ex., **tiramina**, **salbut**; [Caps. 14 e 28](#)). O **etanol** ([Cap. 49](#)) é metabolizado por uma enzima citoplasmática solúvel, a álcool desidrogenase, além do CYP2E1. Outras enzimas independentes do P450 envolvidas na oxidação dos fármacos incluem a xantina oxidase, que inativa a **6-mercaptopurina** ([Cap. 56](#)) e a monoamino-oxidase, que inativa muitas amins biologicamente ativas (p. ex., **norepinefrina** [noradrenalina], tiramina, 5-hidroxitriptamina; [Caps. 14 e 15](#)).

Reações de hidrólise

A hidrólise (p. ex., da **aspirina**; [Fig. 9.1](#)) ocorre no plasma e em muitos tecidos. Tanto as ligações éster como as ligações de amida (estas menos facilmente) são suscetíveis à hidrólise. A redução é muito menos comum na fase 1 que a oxidação, mas a **varfarina** ([Cap. 24](#)) é inativada através da redução de uma cetona em um grupo hidroxil pelo CYP2A6.

Reações de fase 2

As reações da fase 2 são sintéticas (“anabólicas”) e incluem conjugação (*i. e.*, ligação de um grupo substituinte) que normalmente resulta em produtos inativos, embora existam exceções (p. ex., o sulfato ativo metabólito do **minoxidil** é um ativador do canal de potássio utilizado no tratamento da hipertensão grave [[Cap. 22](#)] e da queda do cabelo).

As reações da fase 2 ocorrem principalmente no fígado. Se a molécula de um fármaco ou um produto da fase 1 tiver uma “alavanca” adequada (p. ex., um grupo hidroxil, tiol ou amino), torna-se suscetível à conjugação. O grupo químico inserido pode ser glicuronil (Fig. 9.3), sulfato, metilo ou acetilo. A glutatona conjuga fármacos ou os seus metabólitos da fase 1 através do seu grupo sulfídrico, como no caso da desintoxicação do **paracet** (Fig. 57.1). A glicuronidação envolve a formação de um composto de fosfato de alta energia (“doador”), o ácido uridinadifosfato glicurônico (UDPGA), a partir do qual o ácido glicurônico é transferido para um átomo rico em elétrons (N, O ou S) no substrato, formando uma ligação amina, éster ou tiol. A UDP, que catalisa essas reações, tem especificidade para um amplo conjunto de substratos, o que abarca muitos fármacos e outras moléculas estranhas. Várias substâncias endógenas, incluindo a bilirrubina e os corticosteroides suprarrenais, são conjugadas pela mesma via de sinalização.

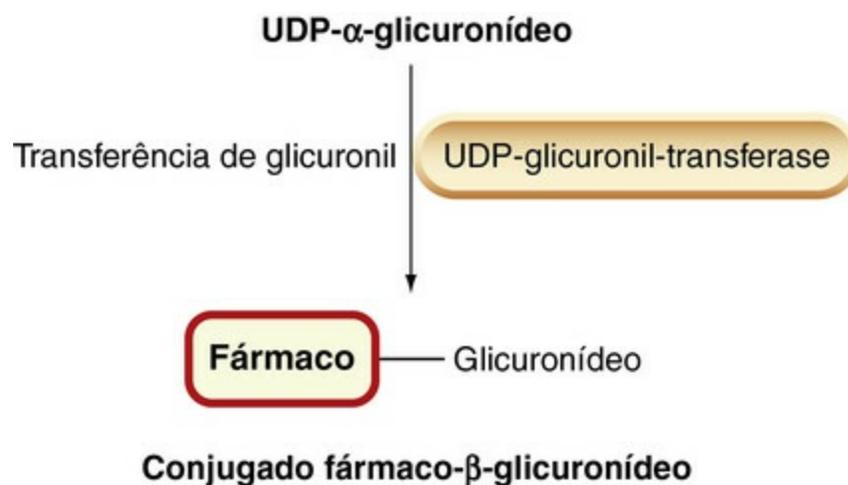


FIG. 9.3 A reação de conjugação de glicuronídeo.

Um grupo glicuronil é transferido a partir da uridina difosfato de ácido glicurônico a uma molécula de fármaco.

Nas reações de acetilação e metilação, a acetil-CoA e a S-adenosil metionina, respectivamente, atuam como os compostos doadores. Muitas reações de conjugação ocorrem no fígado, mas outros tecidos, como os pulmões e rins, também estão envolvidos.

Estereosseletividade

Muitos fármacos clinicamente importantes, como o **sotalol** (Cap. 21), a **varfarina** (Cap. 24) e a **ciclofosfamida** (Cap. 56), são misturas de estereoisômeros, cujos componentes se diferenciam não apenas por seus efeitos farmacológicos, mas também por seu metabolismo, que pode seguir vias completamente diferentes (Campo *et al.*, 2009). Diversas interações medicamentosas clinicamente importantes de fármacos envolvem inibição estereoespecífica do metabolismo de um fármaco por outro (Tabela 9.6, pág. 121). Em alguns casos, a toxicidade do fármaco está ligada principalmente a um dos estereoisômeros, e não necessariamente ao farmacologicamente ativo. Quando possível, as autoridades reguladoras insistem para que novos fármacos consistam em

estereoisômeros puros para reduzir tais complicações.¹

Inibição do P450

Os inibidores do P450 diferem em sua seletividade para as diversas isoformas da enzima, sendo classificados pelo seu mecanismo de ação. Alguns fármacos competem pelo ponto ativo, mas não são, em si, substratos (p. ex., a **quinidina** é um inibidor competitivo potente do CYP2D6, mas não é substrato para ele). Os inibidores não competitivos incluem fármacos como o **cetoconazol**, que forma um firme complexo com a forma Fe^{3+} do ferro hêmico do CYP3A4, causando inibição não competitiva reversível. Os denominados inibidores com base no mecanismo requerem oxidação por uma enzima P450. Exemplos incluem o contraceptivo oral **gestodeno** (CYP3A4) e o fármaco anti-helmíntico **dietilcarbamazina** (CYP2E1). Um produto da oxidação (p. ex., um provável intermediário epóxido do gestodeno) liga-se covalentemente à enzima, a qual depois se destrói (“inibição suicida”; [Pelkonen et al., 2008](#)).

Indução de enzimas microssômicas

Diversos fármacos, tais como **rifampicina** ([Cap. 51](#)), **etanol** ([Cap. 49](#)) e **carbamazepina** ([Cap. 45](#)), aumentam a atividade dos sistemas microssômicos de oxidação e conjugação quando administrados repetidamente. Muitas substâncias químicas carcinogênicas (p. ex., benzopireno, 3-metil clorantreno) também têm esse efeito, que pode ser substancial. A [Figura 9.4](#) mostra um aumento de quase 10 vezes no metabolismo do benzopireno 2 dias após uma dose única. Esse efeito é denominado *indução*, e é resultante da síntese aumentada e/ou redução da destruição das enzimas microssômicas ([Pelkonen et al., 2008](#)).

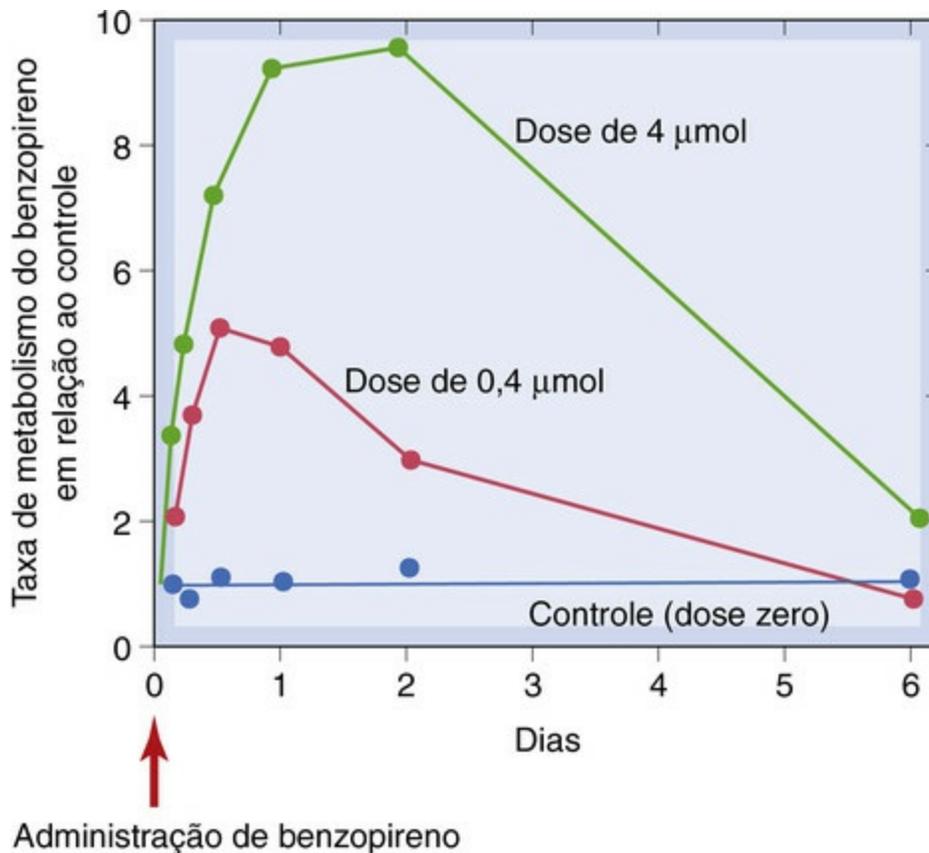


FIG. 9.4 Estimulação do metabolismo hepático do benzopireno.

Foi administrado benzopireno (intraperitonealmente) a ratos jovens nas doses indicadas, e a atividade de metabolização do benzopireno por homogeneizados de fígado foi medida, de tempos em tempos, por até 6 dias. (De Conney AH et al. 1957 J Biol Chem 228:753.)

A indução enzimática pode aumentar a toxicidade e a capacidade carcinogênica de um fármaco, pois diversos metabólitos da fase 1 são tóxicos ou carcinogênicos: o paracet é exemplo importante de um fármaco com um metabólito altamente tóxico (Cap. 57). A indução enzimática é explorada terapêuticamente na administração de **fenobarbital** em bebês prematuros, de forma a induzir a glucoronil transferase para, desse modo, aumentar a conjugação da bilirrubina e reduzir o risco de *kernicterus* (uma lesão neurológica dos gânglios basais pela bilirrubina, Cap. 8).

▼ O mecanismo da indução não está totalmente elucidado, mas é semelhante ao envolvido na ação dos esteroides e outros hormônios que se ligam a receptores nucleares (Cap. 3). Os agentes indutores mais estudados são os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (p. ex., 3-MC). Eles se unem ao domínio de ligação de ligantes de uma proteína solúvel, denominada receptor de hidrocarboneto aromático (Ah). Esse complexo é transportado para o núcleo por um translocador nuclear do receptor Ah, ligando-se aos elementos de resposta do receptor Ah no DNA, promovendo a transcrição do gene CYP1A1. Além de aumentar a transcrição, alguns agentes indutores (p. ex., o etanol, que induz o CYP2E1 em seres humanos) também estabilizam o RNAm ou a proteína P450.

Primeira-passagem (metabolismo pré-sistêmico [“primeira

passagem”])

Alguns fármacos são eliminados com tanta eficácia pelo fígado ou parede intestinal, que a quantidade que chega à circulação sistêmica é consideravelmente menor que a absorvida. A isso se chama metabolismo pré-sistêmico (ou de primeira passagem), que reduz a biodisponibilidade do fármaco (Cap. 8), mesmo quando ele é bem absorvido no intestino. O metabolismo pré-sistêmico é importante para muitos fármacos terapêuticos (a Tabela 9.2 mostra alguns exemplos), o que é problemático porque:

Tabela 9.2

Exemplos de fármacos que sofrem eliminação de primeira passagem significativa

Aspirina	Metoprolol
Trinitrato de glicerila	Morfina
Dinitrato de isossorbida	Propranolol
Levodopa	Salbut
Lidocaína	Verapamil

- É necessária uma dose muito maior do fármaco quando administrado oralmente do que por via parental.
- Ocorrem acentuadas variações individuais na extensão do metabolismo de primeira passagem, tanto na atividade das enzimas metabolizadoras de fármacos como na variação do fluxo sanguíneo hepático. Isso pode ser reduzido no caso de doença (p. ex., insuficiência cardíaca) ou através de fármacos, como os antagonistas dos adrenorreceptores β , que diminuem a depuração (*clearance*) de outros fármacos não relacionados, tal como a lidocaína, e que estão sujeitos ao metabolismo pré-sistêmico devido a uma alta taxa de extração hepática.

Metabólitos farmacologicamente ativos

Em alguns casos (Tabela 9.3), um fármaco somente se torna farmacologicamente ativo depois de metabolizado. Por exemplo, a **azatioprina**, um imunossupressor (Cap. 26), é metabolizada originando **mercaptopurina**; o **enalapril**, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (Cap. 22), é hidrolisado para a sua forma ativa, o **enalaprilate**. Tais fármacos, nos quais o composto original não é ativo, são chamados de *pró-fármacos*. Às vezes, tais compostos são projetados deliberadamente para superar problemas relacionados com seu suprimento ao organismo (Cap. 8). O metabolismo pode alterar qualitativamente as ações farmacológicas de um fármaco. A **aspirina** inibe funções das plaquetas e tem ação anti-inflamatória (Caps. 24 e 26). Ela é hidrolisada a ácido salicílico (Fig. 9.1), que apresenta atividade anti-inflamatória, mas não antiplaquetária. Em outros casos, os metabólitos apresentam ações semelhantes às do fármaco original (p. ex., os benzodiazepínicos, muitos dos quais formam metabólitos ativos de longa duração que causam a persistência da sedação por muito tempo depois que o fármaco original foi

eliminado; **Cap. 44**). Também existem casos em que os metabólitos são responsáveis pela toxicidade. A toxicidade para a bexiga da **ciclofosfamida**, causada por seu metabólito tóxico, a acroleína (**Cap. 56**), é um exemplo. A toxicidade do metanol e do etilenoglicol advém dos metabólitos formados por álcool desidrogenase. O envenenamento com esses agentes é tratado com a administração de etanol (ou um inibidor mais potente), que compete pelo centro ativo da enzima.



Metabolismo dos fármacos

- As reações de fase 1 envolvem oxidação, redução e hidrólise:
 - Geralmente formam produtos quimicamente mais reativos, que podem ser farmacologicamente ativos, tóxicos ou carcinogênicos
 - Com frequência, envolvem um sistema de monoamino-oxigenases, no qual o citocromo P450 desempenha papel fundamental.
- As reações de fase 2 envolvem a conjugação (p. ex., glicuronidação) de um grupo reativo (geralmente inserido durante a reação de fase 1) e normalmente levam à formação de produtos inativos e polares que são eliminados facilmente na urina.
- Alguns produtos conjugados são eliminados pela bile, reativados no intestino e depois reabsorvidos (“circulação êntero-hepática”).
- A indução das enzimas P450 pode acelerar acentuadamente o metabolismo hepático de fármacos. Em consequência, pode haver aumento da toxicidade de fármacos que possuem metabólitos tóxicos, e é uma causa importante da interação fármaco-fármaco como na inibição enzimática.
- O metabolismo pré-sistêmico no fígado ou na parede intestinal reduz a biodisponibilidade de diversos fármacos quando são administrados por via oral.

Tabela 9.3**Alguns fármacos que produzem metabólitos ativos ou tóxicos**

Inativos (pró-fármacos)	Fármaco ativo	Metabólito ativo	Metabólito tóxico	Capítulo(s):
Azatioprina	→	Mercaptopurina		26
Cortisona	→	Hidrocortisona		33
Prednisona	→	Prednisolona		33
Enalapril	→	Enalaprilate		22
Zidovudina	→	Trisfosfato de zidovudina		52
Ciclofosfamida	→	Mostarda de fosforamida	→ Acroleína	56
	Diazepam	→ Nordiazepam	→ Oxazepam	44
	Morfina	→ Morfina 6-glicuronídeo		42
	Halotano		→ Ácido trifluoracético	41
	Metoxiflurano		→ Fluoreto	41
	Paracetamol		→ <i>N</i> -acetil- <i>p</i> -benzoquinonaimina	26, 57

Interações medicamentosas por indução ou inibição enzimática**Interações causadas por indução enzimática**

A indução enzimática é uma causa importante da interação medicamentosa. O início lento da indução e a recuperação lenta depois da retirada do agente indutor, em conjunto com o potencial de indução seletiva de uma ou mais isoenzimas CYP, contribuem para a natureza traiçoeira dos problemas clínicos que a indução representa. Os problemas clínicos derivados de tais interações são muito variados e incluem rejeição de transplantes devido à perda de efetividade de tratamentos imunossupressores, convulsões provocadas pela perda de eficácia de anticonvulsivantes, gravidez indesejada devido à perda de eficácia dos contraceptivos orais e trombose (perda de eficácia da varfarina) ou hemorragia (devido à incapacidade de reconhecer a necessidade de diminuir a dosagem de varfarina quando a indução abrandar). Mais de 200 fármacos provocam indução enzimática e, conseqüentemente, diminuem a atividade farmacológica de uma série de outros fármacos. São apresentados alguns exemplos na [Tabela 9.4](#). Uma vez que o agente indutor é muitas vezes também um substrato para as enzimas induzidas, o processo pode resultar em uma tolerância lentamente desenvolvida. Este tipo de tolerância farmacocinética é normalmente menos acentuada que a tolerância farmacodinâmica; por exemplo, a opioides ([Cap. 42](#)), mas é clinicamente importante quando se iniciam tratamentos com o antiepiléptico **carbamazepina** ([Cap. 45](#)). Os tratamentos iniciam-se com baixas dosagens para evitar a toxicidade (pois as enzimas hepáticas não são induzidas inicialmente) e são aumentadas gradualmente por algumas semanas, durante as quais induzem o seu próprio metabolismo.

Tabela 9.4**Exemplos de fármacos que induzem as enzimas metabolizadoras de fármacos**

Fármacos que induzem a ação das enzimas	Fármacos com o metabolismo alterado
Fenobarbital	Varfarina
Rifampicina	Contraceptivos orais
Griseofulvina	Corticoesteroides
Fenitoína	Ciclosporina
Etanol Carbamazepina	Os fármacos indicados na coluna do lado esquerdo também são afetados

A [Figura 9.5](#) representa a forma como o antibiótico **rifampicina**, administrado durante 3 dias, reduz a eficácia da **varfarina** como anticoagulante. Em contrapartida, a indução enzimática pode aumentar a toxicidade de um segundo fármaco, se os efeitos tóxicos forem mediados por um metabólito ativo. A toxicidade do **paracet** (**acetaminofeno**) é um caso a apreciar ([Fig. 57.1](#)): esta é causada pelo metabólito derivado da CYP, imina *N*-acetil-*p*-benzoquinona. Consequentemente, o risco de lesões hepáticas graves após uma dose tóxica de paracet é maior em pacientes em que tenha sido induzida a CYP; por exemplo, através do consumo crônico de álcool.

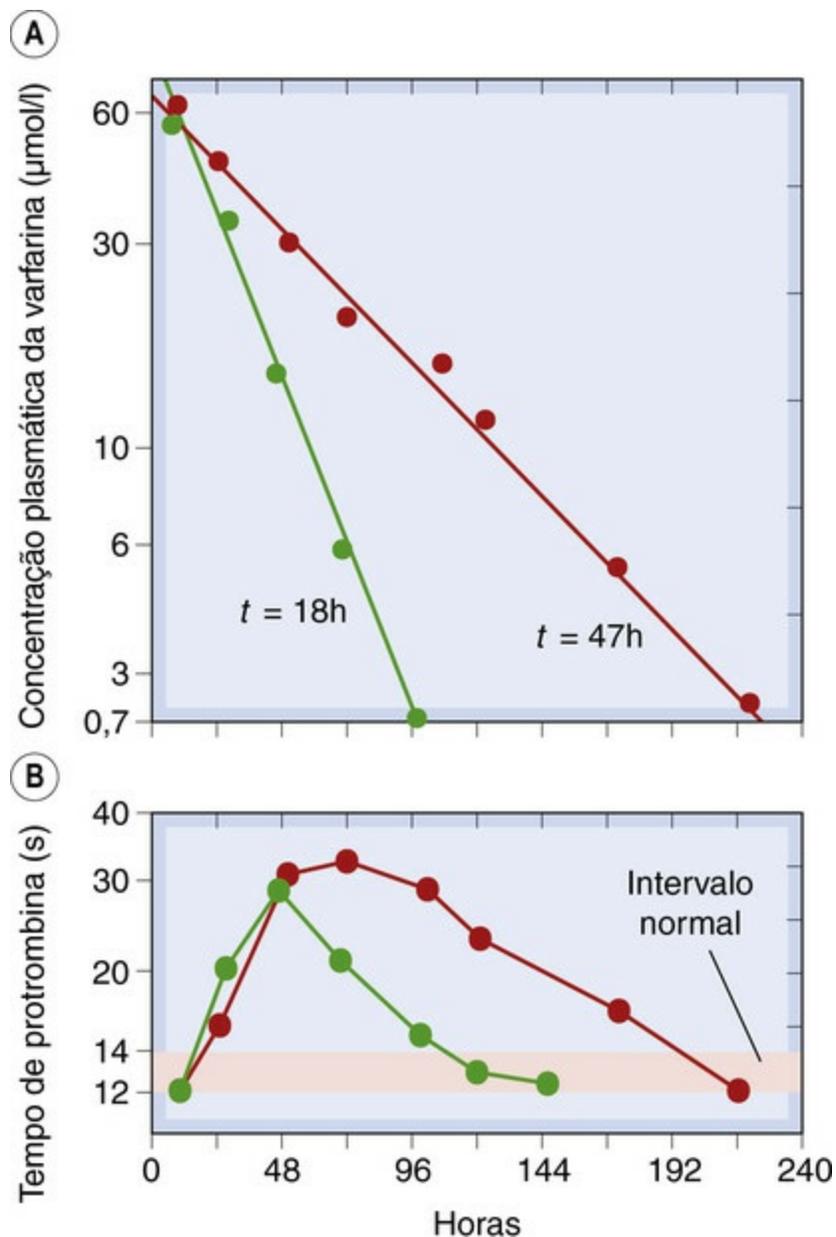


FIG. 9.5 Efeito da rifampicina no metabolismo e ação anticoagulante da varfarina. [A] A concentração plasmática da varfarina (escala logarítmica) em função do tempo após uma única dose oral de 5 $\mu\text{mol/kg}$ do peso corporal. Depois de ter sido administrada a rifampicina (600 mg diariamente durante alguns dias), a meia-vida plasmática da varfarina diminuiu de 47 h (curva vermelha) para 18 h (curva verde). [B] O efeito de uma única dose de varfarina no tempo de protrombina em condições normais (curva vermelha) e após administração de rifampicina (curva verde). (Com base em O'Reilly 1974 Ann Intern Med 81, 337.)

Interações causadas por inibição enzimática

A inibição enzimática, especialmente das enzimas CYP, reduz o metabolismo e, conseqüentemente, aumenta a ação de outros fármacos inativados pelas enzimas. Tais efeitos podem ser clinicamente importantes e são de grande relevância no tratamento com terapias triplas ou quádruplas de pacientes infectados por HIV, uma vez que vários inibidores de protease são inibidores potentes da CYP (Cap. 52). Outros exemplos de fármacos inibidores de enzimas são apresentados na Tabela 9.5. Para tornar as coisas ainda mais difíceis, vários inibidores do metabolismo de fármacos influenciam seletivamente o metabolismo de diferentes estereoisômeros. Na Tabela 9.6 são apresentados exemplos de fármacos que inibem o metabolismo dos isômeros de

varfarina ativos (*S*) e menos ativos (*R*).

Tabela 9.5

Exemplos de fármacos que inibem as enzimas metabolizadoras de fármacos

Fármacos que inibem a ação das enzimas	Fármacos com o metabolismo alterado
Alopurinol	Mercaptopurina, azatioprina
Cloranfenicol	Fenitoína
Cimetidina	Amiodarona, fenitoína, petidina
Ciprofloxacina	Teofilina
Corticoesteroides	Antidepressivos tricíclicos, ciclofosfamida
Dissulfiram	Varfarina
Eritromicina	Ciclosporina, teofilina
Inibidores da monoamino-oxidase	Petidina
Ritonavir	Saquinavir

Tabela 9.6

Inibição estereosseletiva e não estereosseletiva do metabolismo da varfarina

Inibição do metabolismo	Fármaco(s)
Estereosseletiva para o isômero (<i>S</i>)	Fenilbutazona Metronidazol Sulfimpirazona Trimetoprim-sulfametoxazol Dissulfiram
Estereosseletiva para o isômero (<i>R</i>)	Cimetidina ^a Omeprazol ^a
Efeito não estereosseletivo em ambos os isômeros	Amiodarona

^aEfeito menor apenas no tempo da protrombina.

Tomado de Hirsh 1991 N Engl J Med 324, 1865-1875.

Os efeitos terapêuticos de alguns fármacos são uma consequência direta da inibição enzimática (p. ex., o **alopurinol**, o inibidor da xantina-oxidase, utilizado no tratamento da gota; [Cap. 26](#)). A xantina-oxidase metaboliza vários fármacos citotóxicos e imunossupressores, incluindo a **mercaptopurina** (o metabólito ativo da **azatioprina**), cuja ação é, então, potencializada e prolongada pelo alopurinol. O **dissulfiram**, um inibidor do aldeído desidrogenase, utilizado na produção de uma reação aversiva ao etanol ([Cap. 49](#)), também inibe o metabolismo de outros fármacos, incluindo a **varfarina**, a qual potencia. O **metronidazol**, um antimicrobiano utilizado no tratamento de infecções bacterianas anaeróbicas e de várias doenças protozoárias ([Caps. 51 e 54](#)), também inibe esta enzima e, por esse motivo, os pacientes a quem é prescrito este fármaco devem evitar o consumo

de álcool.

Também existem exemplos de fármacos que inibem o metabolismo de outros fármacos, embora a inibição enzimática não seja o mecanismo principal de ação dos agentes agressores. Assim, os *glicocorticosteroides* e a **cimetidina** melhoram a ação de uma série de fármacos, incluindo alguns fármacos antidepressivos e citotóxicos.

Quando um fármaco atua através de um metabólito ativo, a inibição do seu metabolismo pode resultar em *perda* de atividade. Os inibidores da bomba de prótons (como o **omeprazol**, [Cap. 30](#)) e o fármaco antiagregante plaquetário **clopidogrel** ([Cap. 24](#)) têm sido largamente prescritos em conjunto (como o clopidogrel é frequentemente utilizado com outros fármacos antitrombóticos, há um risco alto de hemorragia no estômago – o omeprazol reduz este risco). O clopidogrel atua por meio de um metabólito ativo formado pelo CYP2C19 que é inibido pelo omeprazol e pode, assim, reduzir o efeito antiagregante plaquetário. Não está muito claro de que forma isto é clinicamente importante, mas a FDA (Food and Drug Administration) alertou para o uso em simultâneo desses fármacos.

Tal como na indução, as interações causadas pela inibição enzimática são difíceis de antecipar inicialmente. Em caso de dúvida, é preferível pesquisar (p. ex., no *British National Formulary* [prontuário britânico], que apresenta um apêndice inestimável de interações medicamentosas com indicação de quais são as de conhecida importância clínica).

Eliminação de fármacos e seus metabólitos

Eliminação biliar e circulação êntero-hepática

As células hepáticas transferem diversas substâncias, inclusive fármacos, do plasma para a bile por meio de sistemas de transporte semelhantes aos do túbulo renal, incluindo transportadores de cátions (OCTs) e de ânions orgânicos (OATs) e glicoproteínas P (P-gp) ([Cap. 8](#)). Alguns compostos de fármacos hidrofílicos (principalmente glicuronídeos) ficam concentrados na bile e são enviados para o intestino, em que o glicuronídeo pode ser hidrolizado, regenerando o fármaco ativo; o fármaco pode então ser reabsorvido e o ciclo repete-se, em um processo denominado *circulação êntero-hepática*. O resultado é um “reservatório” de fármaco recirculante que pode representar até cerca de 20% do total de fármaco presente no organismo, prolongando sua ação. Exemplos em que isso é importante incluem **morfina** ([Cap. 42](#)) e **etinilestradiol** ([Cap. 35](#)). Diversos fármacos são eliminados pela bile em quantidades consideráveis. O **vecurônio** (um relaxante muscular não despolarizante; [Cap. 13](#)) é um exemplo de fármaco que é eliminado inalterado na bile. A **rifampicina** ([Cap. 51](#)) é absorvida no intestino e desacetilada lentamente, retendo sua atividade biológica. As duas formas são secretadas na bile, mas a forma desacetilada não é reabsorvida e, assim, com o passar do tempo, a maior parte do fármaco abandona o organismo nessa forma por meio das fezes.

Eliminação renal de fármacos e seus metabólitos

Depuração (*clearance*) renal

A eliminação de fármacos pelos rins é mais bem quantificada pela depuração (ou *clearance*) renal (CL_{ren} , Cap. 10), definida como o volume de plasma que contém a quantidade da substância removida pelos rins na unidade de tempo. Ela é calculada a partir da concentração plasmática, C_p , da concentração urinária, C_u , e da velocidade do fluxo urinário, V_u , através da seguinte equação:

$$CL_{\text{ren}} = (C_u \times V_u) / C_p.$$

O CL_{ren} varia muito para os diversos fármacos, desde menos de 1 ml/min até o máximo teórico dado pelo fluxo plasmático renal, que é de aproximadamente 700 ml/min, medido pela depuração do ácido *p*-amino-hipúrico (PAH) (a eliminação renal de PAH é próxima de 100%).

Existe muita diferença na velocidade com que os fármacos são eliminados pelos rins, variando desde a **penicilina** (Cap. 51), retirada quase completamente do sangue (como o PAH) em uma única passagem pelos rins, até a **amiodarona** (Cap. 21) e o **risedronato** (Cap. 36), que são depurados de modo extremamente lento. A maioria dos fármacos encontra-se entre esses dois extremos. Três processos fundamentais são responsáveis pela eliminação renal dos fármacos:

1. Filtração glomerular.
2. Secreção tubular ativa.
3. Reabsorção passiva (difusão pelo fluido tubular concentrado e reabsorção pelo epitélio tubular).

Filtração glomerular

Os capilares glomerulares possibilitam que moléculas de fármacos com peso molecular abaixo de 20 kDa se difundam para o filtrado glomerular. Esses capilares são quase completamente impermeáveis à albumina plasmática (peso molecular de aproximadamente 68 kDa), mas a maioria dos fármacos – com exceção de macromoléculas como a **heparina** (Cap. 24) ou produtos biológicos (Cap. 59) – cruza a barreira livremente. Se um fármaco se liga à albumina plasmática, apenas o fármaco livre é filtrado. Se cerca de 98% de um fármaco, como a **varfarina** (Cap. 24), estiver ligado à albumina, a concentração no filtrado é de apenas 2% daquela do plasma e, conseqüentemente, a eliminação por filtração estará correspondentemente diminuída.

Secreção tubular

Até 20% do fluxo plasmático renal é filtrado pelo glomérulo, deixando pelo menos 80%

do fármaco que chega ao rim passar para os capilares peritubulares do túbulo proximal. Aqui, as moléculas dos fármacos são transferidas para o lúmen tubular por dois sistemas de transportadores independentes e relativamente não seletivos (Cap. 8). Um destes, o OAT, transporta os fármacos ácidos na sua forma aniônica negativa (bem como muitos outros ácidos endógenos, como o ácido úrico), enquanto o OCT lida com bases orgânicas na forma protonada catiônica. A Tabela 9.7 apresenta alguns dos fármacos mais importantes transportados por esses dois sistemas. Os transportadores OAT podem mover moléculas de fármacos contra gradiente eletroquímico e, conseqüentemente, reduzir a concentração plasmática praticamente a zero; enquanto os OCTs facilitam o transporte a favor do gradiente eletroquímico. Como pelo menos 80% do fármaco que chega aos rins é apresentado ao transportador, a secreção tubular é potencialmente o mecanismo mais efetivo de eliminação renal de fármacos. Diferentemente da filtração glomerular, a transferência mediada por transportadores pode efetuar a depuração máxima de um fármaco, mesmo quando a maior parte dele está ligada a proteínas plasmáticas.² Apesar de cerca de 80% da penicilina (Cap. 51), por exemplo, estar ligada a proteínas plasmáticas e, portanto, só ser depurada lentamente pela filtração, o fármaco é removido quase completamente pela secreção tubular proximal e sua velocidade global de eliminação é bastante alta.

Tabela 9.7

Fármacos importantes e substâncias relacionadas secretados ativamente no túbulo proximal renal por transportadores OAT ou OCT

OAT	OCT
Ácido <i>p</i> -amino-hipúrico	Amilorida
Furosemida	Dopamina
Conjugados do ácido glicurônico	Histamina
Conjugados de glicina	Mepacrina
Indometacina	Morfina
Metotrexato	Petidina
Penicilina	Compostos de amônio quaternário
Probenecida	Quinina
Conjugados de sulfato	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Diuréticos tiazídicos	Triantereno
Ácido úrico	

Muitos fármacos competem pelo mesmo sistema de transporte (Tabela 9.7), levando a interações medicamentosas. Como exemplo, a **probenecida** foi desenvolvida originariamente para prolongar a ação da penicilina, por retardo de sua secreção tubular.

Difusão através do túbulo renal

A água é reabsorvida conforme o líquido atravessa o túbulo e, por isso, o volume de urina produzida é de aproximadamente 1% do volume do filtrado glomerular. Se o túbulo for livremente permeável às moléculas do fármaco, aproximadamente 99% do fármaco

filtrado será reabsorvido passivamente a favor do gradiente de concentração resultante. Conseqüentemente, a eliminação dos fármacos lipossolúveis é mínima, enquanto fármacos polares, cuja permeabilidade tubular é baixa, permanecem na luz do túbulo, tornando-se progressivamente mais concentrados à medida que a água é reabsorvida. Fármacos polares tratados dessa forma incluem a **digoxina** e antibióticos aminoglicosídeos, constituindo um grupo relativamente pequeno, mas importante de fármacos (Tabela 9.8), que não são inativados pelo metabolismo, e a velocidade de eliminação renal é o principal fator determinante da duração de sua ação. Esses fármacos devem ser empregados com especial cautela em indivíduos cuja função renal esteja diminuída, incluindo idosos e pacientes com doença renal ou qualquer doença aguda grave.

Tabela 9.8

Exemplos de fármacos que são eliminados praticamente inalterados na urina

Porcentagem	Fármacos eliminados
100-75	Furosemida, gentamicina, metotrexato, atenolol, digoxina
75-50	Benzilpenicilina, cimetidina, oxitetraciclina, neostigmina
~50	Propantelina, tubocurarina

O nível de ionização de muitos fármacos – ácidos ou bases fracas – é pH-dependente e isso afeta profundamente sua eliminação renal. O efeito de aprisionamento iônico (Cap. 8) significa que uma base é excretada mais rapidamente em urina ácida, que favorece a forma carregada e inibe, assim, a reabsorção. Por outro lado, ácidos são eliminados mais rapidamente se a urina estiver alcalina (Fig. 9.6).

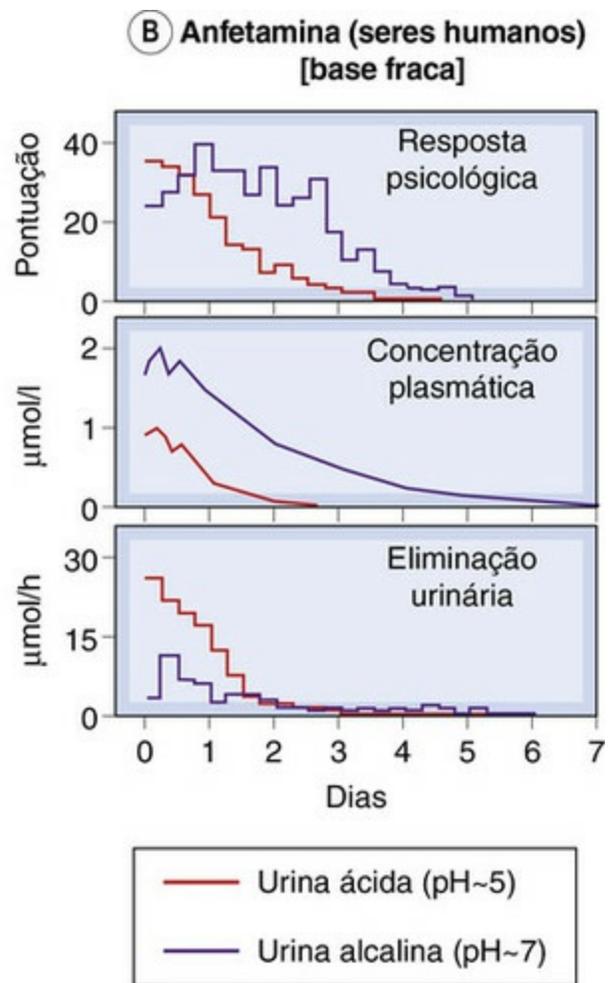
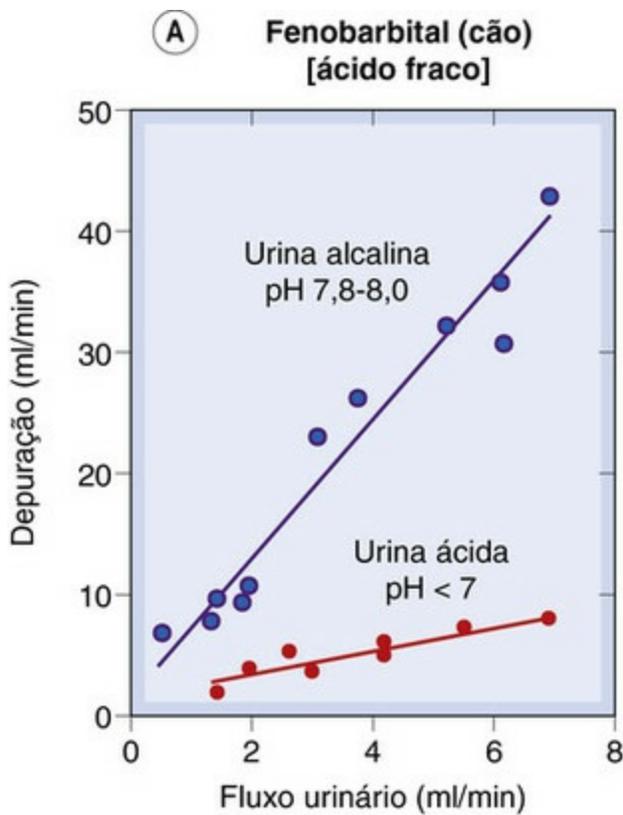


FIG. 9.6 Efeito do pH urinário na eliminação de fármacos.

[A] Depuração do fenobarbital no cão em função do fluxo urinário. Como o fenobarbital é ácido, a alcalinização da urina aumenta sua eliminação em aproximadamente 5 vezes. [B] Eliminação da anfetamina em seres humanos. A acidificação da urina aumenta a velocidade de eliminação renal da anfetamina, reduzindo sua concentração plasmática e seus efeitos no estado mental do paciente. (Dados de Gunne & Anggard 1974 In: Torrell T et al. (eds) Pharmacology and Pharmacokinetics. Plenum, New York.)

Interações medicamentosas por alteração da excreção dos fármacos

Os principais mecanismos pelos quais um fármaco pode afetar a taxa de excreção renal de outro fármaco são:

- Alteração da ligação às proteínas e, conseqüentemente, da filtração.
- Inibição da secreção tubular.
- Alteração do fluxo e/ou pH urinário.

Inibição da secreção tubular

A **probenecida** (Cap. 26) foi desenvolvida para inibir a secreção da **penicilina** e assim prolongar a sua ação. Também inibe a excreção de outros fármacos, incluindo a **zidovudina** (Cap. 52). Outros fármacos apresentam um efeito acidental semelhante à probenecida e podem reforçar as ações de substâncias que dependem da secreção tubular para a sua eliminação. A Tabela 9.9 apresenta alguns exemplos. Uma vez que os diuréticos atuam a partir do lúmen tubular, os fármacos que inibem a secreção no fluido

tubular desses diuréticos reduzem o seu efeito, como é o caso dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais.

Tabela 9.9

Exemplos de fármacos que inibem a secreção renal tubular

Fármaco(s) que provoca(m) inibição	Fármaco(s) afetado(s)
Probenecida Sulfimpirazona Fenilbutazona Sulfonamidas Aspirina Tiazidas Indometacina	Penicilina Azidotimidina Indometacina
Verapamil Amiodarona Quinidina	Digoxina
Indometacina	Furosemida
Aspirina Fármacos anti-inflamatórios não esteroides	Metotrexato

Alteração do fluxo urinário e do pH

Os diuréticos tendem a aumentar a excreção urinária de outros fármacos e respectivos metabólitos, mas isso raramente é clinicamente importante de imediato. Em contrapartida, os diuréticos de alça e as tiazidas aumentam, de forma indireta, a reabsorção tubular proximal do **lítio** (que é tratado da mesma forma que o Na^+); isso pode provocar toxicidade pelo lítio nos pacientes tratados com carbonato de lítio no caso de perturbações mentais (Cap. 47). O efeito do pH urinário na excreção de ácidos e bases fracas é útil no tratamento da intoxicação por *salicilatos* (Cap. 26), mas não é razão para interações acidentais.



Eliminação de fármacos pelo rim

- A maioria dos fármacos atravessa livremente o filtro glomerular, a não ser que apresentem uma extensa ligação com proteínas plasmáticas.
- Muitos fármacos, especialmente ácidos e bases fracas, são secretados ativamente para o interior do túbulo renal, sendo eliminados mais rapidamente.

- Fármacos lipossolúveis são reabsorvidos passivamente por difusão no túbulo, não sendo eficientemente eliminados na urina.
- Devido à partição pelo pH, ácidos fracos são eliminados mais rapidamente em urina alcalina e vice-versa.
- Diversos fármacos importantes são removidos predominantemente por eliminação renal, podendo causar toxicidade em idosos e pacientes com doença renal.
- Existem aspectos de interações fármaco-fármaco clinicamente importantes, provocadas por um fármaco reduzir a eliminação renal de outro (os exemplos incluem diuréticos/lítio e indometacina/metotrexato), mas são menos frequentes que as interações provocadas por alteração do metabolismo dos fármacos.

Referências e leitura complementar

Leitura adicional geral

Coon, M. J. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45:1–25. (Resume as etapas individuais nos ciclos das reações do P450 e redutase)

Nassar, A. F. *Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. (Livro escrito por vários autores que tem como público-alvo os cientistas de bancada; não é útil para cientistas da indústria farmacêutica)

Testa, B., Krämer, S. D. *The biochemistry of drug metabolism*. Weinheim: Wiley-VCH; 2009. (Trabalho de referência em dois volumes)

Metabolismo dos fármacos

Anzenbach, P., (Ed.), 2007. Special issue: cytochrome P450. *BBA General Subjects* 1770 (3), 313-494.

Campo, V. L., Bernardes, L. S.C., Carvalho, I. Stereoselectivity in drug metabolism: molecular mechanisms and analytical methods. *Curr. Drug Metab.* 2009; 10:188–205.

Indução e inibição da enzima P450

Henderson, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., et al. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 54:349–356. (Revisões sobre a indução das isoenzimas de CYP450 e da glicoproteína P por constituintes presentes nesse fitoterápico)

Pelkonen, O., Turpeinen, M., Hakkola, J., et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch. Toxicol.* 2008; 82:667–715. (Revisão)

Eliminação de fármacos

Kusuhara, H., Sugiyama, Y. In vitro–in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2009; 24:37–52. (Revisão)

¹Bem-intencionado – apesar de a utilidade dessas caras “novidades” (que são de fato apenas o isômero ativo puro de misturas racêmicas seguras e conhecidas) ter sido questionada, e a interconversão enzimática de estereoisômeros possa

subverter tal sofisticação química.

²Como a filtração envolve o movimento isosmótico de água e solutos, ela não afeta a concentração do fármaco livre no plasma. Assim, o equilíbrio entre fármaco livre e ligado não é alterado, não havendo tendência para que o fármaco ligado se dissocie à medida que o sangue flui pelo capilar glomerular. Por consequência, a redução na velocidade de depuração de um fármaco pela filtração é diretamente proporcional à fração ligada. Isso não ocorre na secreção tubular ativa, porque o transportador transfere moléculas de fármaco desacompanhadas de água. Conforme as moléculas de fármaco livre são retiradas do plasma, a sua concentração plasmática livre cai, causando a dissociação da porção ligada à albumina. A secreção é apenas retardada ligeiramente, embora o fármaco esteja majoritariamente ligado, uma vez que efetivamente 100% do fármaco, tanto ligado como livre, esteja disponível para o transportador.

Farmacocinética

Considerações gerais

Neste capítulo explica-se a importância da análise farmacocinética, apresentando-se uma abordagem simples do assunto. Explicamos como a depuração de um fármaco determina a sua concentração plasmática no estado de equilíbrio quando administrado a uma velocidade constante, e como as características de absorção e distribuição (consideradas no [Cap. 8](#)), mais as de metabolismo e excreção (discutidas no [Cap. 9](#)), determinam a evolução temporal da concentração do fármaco no plasma sanguíneo durante e após sua administração. Discutem-se os efeitos de diferentes esquemas posológicos sobre a evolução temporal da concentração plasmática do fármaco. A farmacocinética populacional será mencionada resumidamente, e a seção final considerará as limitações do estudo farmacocinético.

Introdução: definição e aplicações da farmacocinética

A farmacocinética pode ser definida como a medida e a interpretação formal de alterações temporais nas concentrações de um fármaco em uma ou mais regiões do organismo em relação à dose administrada (“o que o organismo faz com o fármaco”). Isso a distingue da farmacodinâmica (“o que o fármaco faz com o organismo”; ou seja, eventos consequentes à interação do fármaco com o seu receptor e outros pontos primários de ação). Essa distinção é útil, embora as palavras causem descontentamento aos puristas etimológicos. A palavra “farmacodinâmica” teve sua primeira citação em um dicionário em 1890 (“relacionada com os poderes ou efeitos dos fármacos”), enquanto os estudos farmacocinéticos somente se tornaram possíveis na segunda metade do século XX com o desenvolvimento de técnicas analíticas físico-químicas sensíveis, específicas e acuradas, especialmente a cromatografia de alta eficiência e a espectrometria de massa, para a medida das concentrações do fármaco nos fluidos biológicos. A evolução temporal da concentração de um fármaco após a sua administração depende dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que foram considerados de maneira qualitativa nos [Capítulos 8 e 9](#).

Na prática, a farmacocinética geralmente tem como foco as concentrações do fármaco no *plasma sanguíneo*, que é facilmente obtido por venopunção, pois assume-se que as concentrações plasmáticas apresentam relação clara com as concentrações do fármaco no líquido extracelular que envolve as células que expressam receptores e outros alvos com os quais as moléculas do fármaco interagem. Isso baseia o que é denominado a *estratégia*

de concentração-alvo. A variação individual em resposta a uma determinada dose de um fármaco é frequentemente maior que a variabilidade da *concentração plasmática* àquela dose. Assim, as concentrações plasmáticas (C_p) são úteis nos estágios iniciais do desenvolvimento de um fármaco (mais adiante). No caso de alguns fármacos, as concentrações plasmáticas também são utilizadas na prática clínica de rotina para individualizar a dose, de modo a obter o efeito terapêutico desejado, ao mesmo tempo em que os efeitos adversos são minimizados em cada paciente, uma abordagem denominada *monitoração terapêutica do fármaco* (frequentemente abreviada como MTF – consulte a [Tabela 10.1](#), que exemplifica alguns fármacos para os quais foi estabelecida uma faixa terapêutica de concentração plasmática). As concentrações do fármaco em outros fluidos corporais (p. ex., urina,¹ saliva, líquido cefalorraquidiano, leite) podem trazer informações adicionais e úteis.

Tabela 10.1

Exemplos de fármacos para os quais é empregada clinicamente a monitoração terapêutica do fármaco (MTF)

Categoria	Exemplo(s)	Capítulo(s)
Imunossupressores	Ciclosporina, tacrolimo	26
Cardiovascular	Digoxina	21
Respiratório	Teofilina	16, 28
SNC	Lítio, fenitoína	47, 45
Antibacteriana	Aminoglicosídeos	50
Fármacos anticancerígenos	Metotrexato	55

A interpretação formal dos dados farmacocinéticos consiste em colocar em gráfico os dados de concentração *versus* tempo em um modelo (abstrato ou com base em termos fisiológicos, o que se torna mais útil) e determinar os parâmetros que descrevem o comportamento observado. Esses parâmetros podem, então, ser usados para ajustar o esquema posológico para alcançar uma concentração plasmática-alvo estabelecida inicialmente a partir de experiências farmacológicas em células, tecidos ou animais de laboratório, e modificadas com base na farmacologia humana empírica. Algumas características farmacocinéticas descritivas podem ser observadas diretamente ao se inspecionar a evolução temporal da concentração do fármaco no plasma após a sua administração – exemplos importantes² apresentados adiante com mais detalhes compreendem a *concentração plasmática máxima* após a administração de uma determinada dose de um fármaco de uma maneira definida ($C_{máx}$) e o *tempo* ($T_{máx}$) decorrido entre a administração do fármaco e a obtenção de $C_{máx}$. Outros parâmetros farmacocinéticos são estimados matematicamente a partir de dados experimentais; exemplos incluem o *volume de distribuição* (V_d) e a *taxa de depuração* ou *clearance* (CL), conceitos que foram introduzidos nos [Capítulos 8](#) e [9](#), respectivamente, e que serão

tratados novamente a seguir.

Aplicações da farmacocinética

O conhecimento do comportamento farmacocinético dos fármacos nos animais e nos seres humanos é crucial para o desenvolvimento de fármacos, não só para compreender os dados pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos,³ como também para decidir o regime de administração nos estudos clínicos de eficácia (Cap. 60). As entidades reguladoras dos fármacos necessitam de informação farmacocinética detalhada pelos mesmos motivos e desenvolveram conceitos como *biodisponibilidade* e *bioequivalência* (Cap. 8) para auxiliarem as decisões de licenciamento de versões genéricas de fármacos, à medida que termina o período de proteção das patentes. A compreensão dos princípios gerais da farmacocinética é importante para os clínicos quando estabelecem as recomendações de dosagem no folheto informativo que acompanha os fármacos licenciados. Os clínicos também necessitam compreender os princípios da farmacocinética para identificar e avaliar possíveis interações medicamentosas (Caps. 8 e 9), para interpretar as concentrações dos fármacos de acordo com a monitoração terapêutica do fármaco (MTF) e para ajustar racionalmente os regimes de administração. Em particular, os especialistas em cuidados intensivos e os anestesistas, que lidam com pacientes gravemente doentes, necessitam frequentemente individualizar o regime de administração caso pretendam alcançar, com urgência, uma concentração plasmática terapêutica e se o comportamento farmacocinético do fármaco for passível de ser alterado pela condição do paciente.

Objetivo deste capítulo

Pretendemos que o leitor se familiarize com importantes parâmetros farmacocinéticos, explicando como:

- A depuração (*clearance*) total de um fármaco determina a concentração plasmática no estado estacionário durante administração contínua.
- A concentração do fármaco *versus* tempo pode ser descrita mediante um modelo simples, no qual o corpo é representado como um único compartimento bem distribuído de volume V_d (volume de distribuição). Isso descreve a situação antes de ser alcançado o estado estacionário (ou depois da descontinuação do fármaco) em termos da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$).
- Abordar situações em que este modelo simples é inadequado, através da introdução de um modelo de dois compartimentos e da descrição de situações em que a depuração varia com a concentração do fármaco (“cinética não linear”).
- As situações (como a farmacocinética pediátrica) em que existem apenas algumas amostras disponíveis podem ser abordadas por meio de estudos cinéticos na população.

Finalmente, levaremos em consideração algumas das limitações inerentes à abordagem farmacocinética. Outras perspectivas mais detalhadas são apresentadas por [Atkinson et](#)

al. (2001), Birkett (2002), Jambhekar & Breen (2009) e Rowland & Tozer (2010).

A eliminação dos fármacos expressa através da depuração

A taxa de eliminação total de um fármaco por todas as vias (CL_{tot}) é o parâmetro farmacocinético fundamental que descreve a eliminação dos fármacos. É definido como o volume de plasma que contém o fármaco removido do corpo por unidade de tempo. Por isso, é expresso como volume por unidade de tempo (p. ex., ml/min ou l/h). A aplicação deste conceito à depuração renal (CL_{ren}) foi apresentada no [Capítulo 9](#).

A eliminação total de um fármaco (CL_{tot}) é a soma das taxas de eliminação de cada mecanismo envolvido na eliminação de um fármaco, normalmente depuração renal (CL_{ren}) e depuração metabólica (CL_{met}) mais outras vias adicionais de eliminação (fezes, respiração etc.). Relaciona a taxa de depuração de um fármaco (em unidades de massa/unidade tempo) com o C_p :

$$\text{Taxa de eliminação dos fármacos} = C_p \times CL_{tot}$$

A depuração de um fármaco pode ser determinada para um único indivíduo **(10.1)** pela medida da concentração plasmática do fármaco (p. ex., em mg/l) em intervalos preestabelecidos durante uma infusão intravenosa constante (p. ex., fornecendo X mg do fármaco por hora), até que um estado de equilíbrio seja alcançado ([Fig. 10.1A](#)). No estado de equilíbrio, a taxa de entrada no organismo é igual à taxa de eliminação, assim:

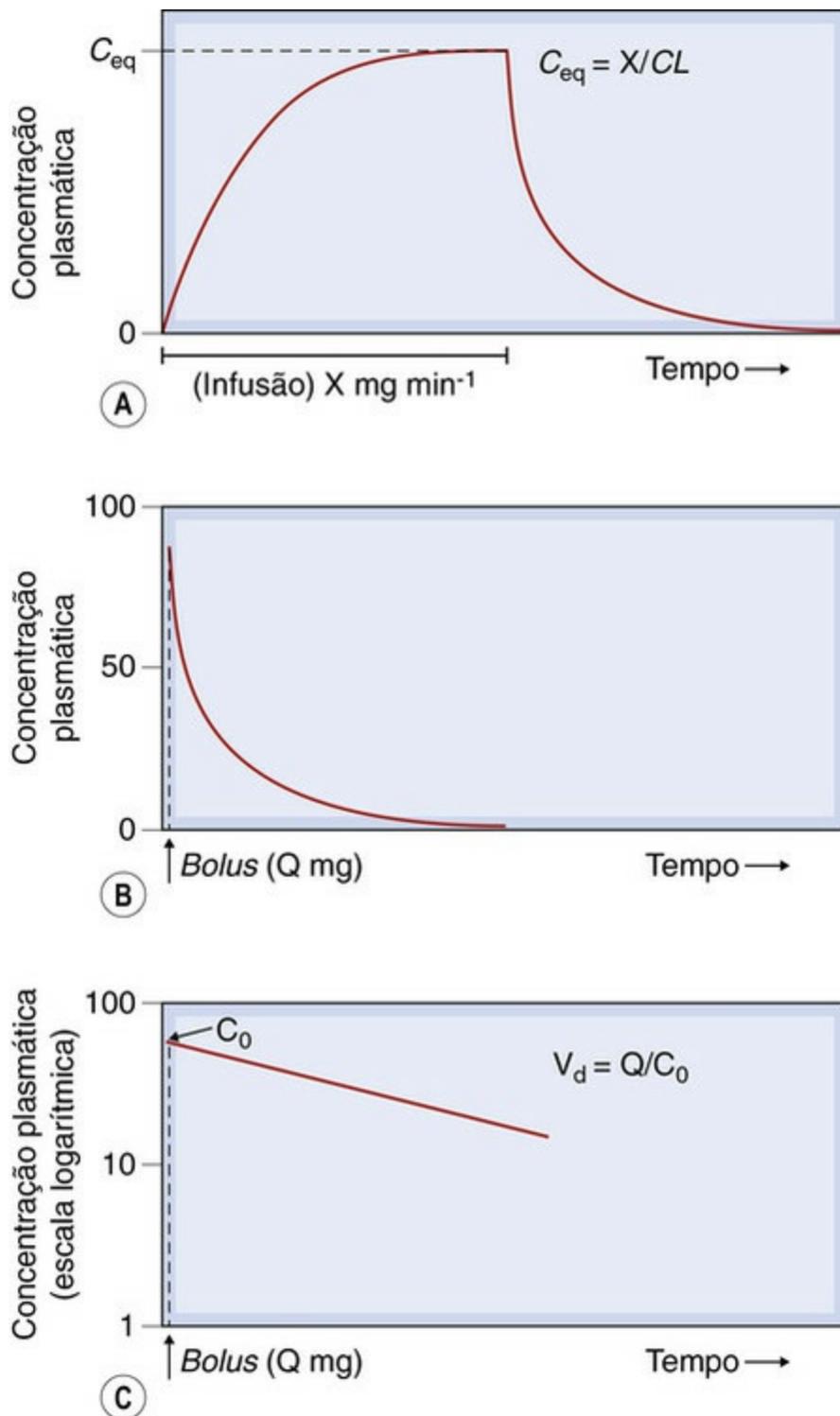


FIG. 10.1 Curvas de concentração plasmática de fármaco *versus* tempo.

[A] Durante uma infusão intravenosa constante a uma velocidade de X mg/min, indicada pela barra horizontal, a concentração plasmática (C) vai de zero ao valor de estado de equilíbrio (C_{eq}); quando a infusão é interrompida, C declina em direção a zero. **[B]** Após uma administração intravenosa em *bolus* (Q mg), a concentração plasmática aumenta abruptamente e então se reduz em direção a zero. **[C]** Dados do painel **[B]** plotados com a concentração plasmática em escala logarítmica. A linha reta indica que a concentração declina exponencialmente. A extrapolação para a ordenada no tempo zero fornece uma estimativa de C_0 , a concentração no tempo zero e, conseqüentemente, de V_d , o volume de distribuição.

$$X = C_{eq} \times CL_{tot}$$

Reorganizando essa equação:

(10.2)

$$CL_{tot} = \frac{X}{C_{eq}}$$

onde C_{eq} é a concentração plasmática no estado de equilíbrio e CL_{tot} está em (10.3) unidades de volume/tempo (l/h no exemplo dado).

Para muitos fármacos, a depuração em um dado indivíduo é a mesma para doses diferentes (pelo menos para as doses usadas terapeuticamente – mas leia a seção sobre cinética de saturação adiante para ver as exceções). Logo, o conhecimento da depuração possibilita calcular velocidade de administração necessária para atingir a concentração plasmática no estado de equilíbrio (“alvo”), desejada a partir da Equação 10.2.

A CL_{tot} também pode ser estimada pela medida da concentração plasmática em intervalos estabelecidos a partir de uma única dose intravenosa em *bolus* de, digamos, Q mg (Fig. 10.1B):

$$CL_{tot} = \frac{Q}{AUC_{0-\infty}}$$

onde $AUC_{0-\infty}$ corresponde à área sob a curva inteira⁴ relacionando C_p com o (10.4) tempo após a dose *em bolus* administrada no tempo $t = 0$ (consulte o Capítulo 8 e Birkett, 2002, para uma explicação mais completa).

Observe que essas estimativas de CL_{tot} diferentemente das estimativas com base na constante de velocidade ou na meia-vida (mais adiante), não dependem de nenhum modelo compartimental específico.

Modelo de compartimento único

Considere um modelo altamente simplificado de um ser humano consistindo em um único compartimento bem homogeneizado, de volume V_d (volume de distribuição), no qual uma quantidade de fármaco Q é introduzida rapidamente por injeção intravenosa, e do qual ele pode escapar sendo metabolizado ou excretado (Fig. 10.2). Para a maior parte dos fármacos, V_d é um volume aparente e não o volume de um compartimento anatômico. Ele relaciona a quantidade total do fármaco no organismo com sua concentração no plasma (Cap. 8). A quantidade do fármaco no organismo quando ele é administrado em *bolus* único é igual à dose administrada Q . Logo, a concentração inicial,

C_0 será dada por:

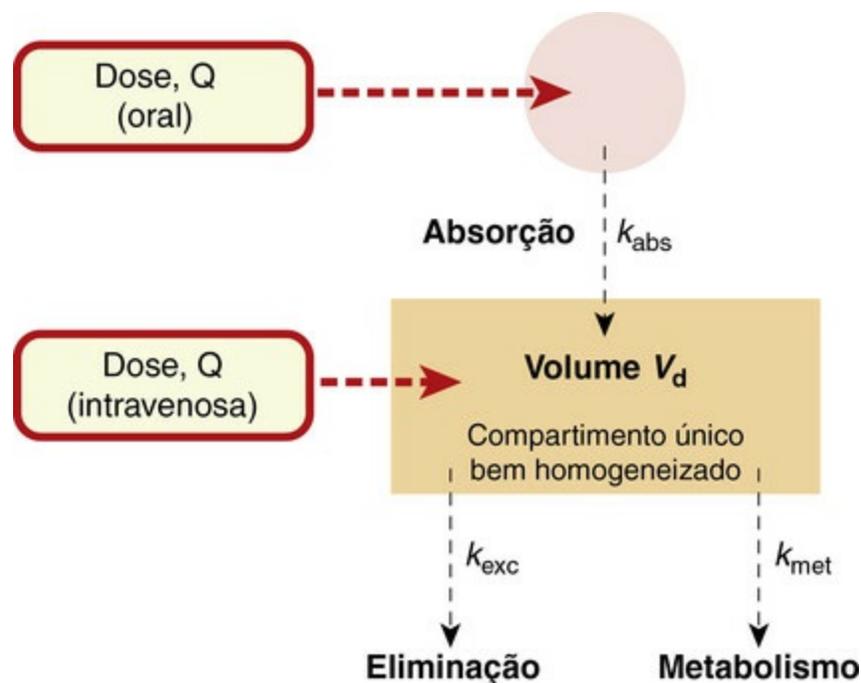


FIG. 10.2 Modelo farmacocinético de compartimento único. Esse modelo é aplicável quando a concentração plasmática cai exponencialmente após a administração do fármaco (como na [Figura 10.1](#)).

$$C_0 = \frac{Q}{V_d}$$

Na prática, C_0 é estimada pela extrapolação de uma porção linear de um gráfico **(10.5)** semilogarítmico de C_p versus tempo em direção ao seu intercepto no tempo 0 ([Fig. 10.1C](#)). C_p em um dado tempo t depende da taxa de eliminação do fármaco (*i. e.*, da sua depuração total, CL_{tot}), assim como da dose e de V_d . Muitos fármacos apresentam uma *cinética de primeira ordem*, na qual a taxa de eliminação é diretamente proporcional à concentração do fármaco. (Podemos fazer aqui uma analogia com a água, que neste caso representa o fármaco: quando esvaziamos a banheira depois do banho, a água sai pelo ralo, a grande velocidade inicialmente e, no final, leva muito tempo para sair. Pelo contrário, e no caso da cinética de ordem zero, a água sairia da banheira a uma taxa constante.) Em uma cinética de primeira ordem, a concentração do fármaco diminui exponencialmente ([Fig. 10.3](#)) e é expressa pela equação:

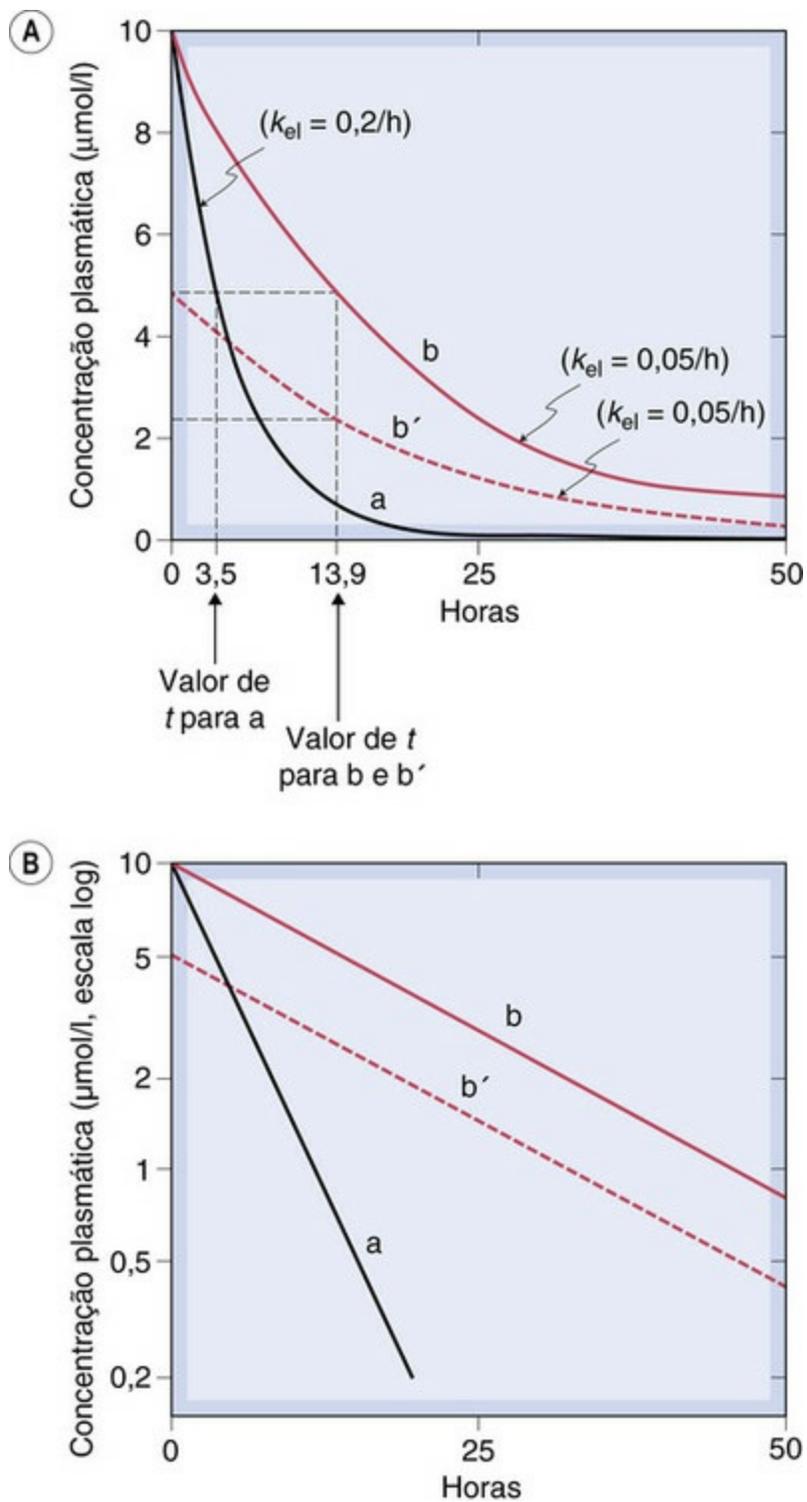


FIG. 10.3 Comportamento previsto de um modelo de compartimento único após a administração intravenosa de um fármaco no tempo 0. Os fármacos a e b diferem apenas quanto à constante de velocidade de eliminação, k_{el} . A curva b' mostra a evolução temporal da concentração plasmática para uma dose menor de b. Observe que a meia-vida ($t_{1/2}$) (indicada pelas linhas tracejadas) não depende da dose. **[A]** Concentração em escala linear. **[B]** Concentração em escala logarítmica.

$$C_{(t)} = C_{(0)} \exp \frac{-CL_{tot} t}{V_d}$$

(De salientar que \exp é outra forma de expressar “ e para a potência de”, pelo **(10.6)** que é igual à fórmula $C_{(t)} = C_{(0)} \cdot e^{-kt}$.)

Transpondo os logaritmos para a base e (expresso como \ln):

$$\ln C_{(t)} = \ln C_{(0)} - \frac{-CL_{\text{tot}}}{V_d} t$$

Colocando em gráfico C_t em escala logarítmica contra t (em uma escala linear), **(10.7)** o resultado é uma reta com inclinação $-CL_{\text{tot}}/V_d$. A constante (CL_{tot}/V_d) é a *constante de velocidade de eliminação* k_{el} , que tem unidade de $(\text{tempo})^{-1}$. Ela representa a *fração* do fármaco no organismo eliminado por unidade de tempo. Por exemplo, se a constante for de $0,1 \text{ h}^{-1}$, significa que, em cada hora, elimina-se $1/10$ do fármaco remanescente no organismo.

A *meia-vida de eliminação*, $t_{1/2}$, é o tempo que C_p demora a ser reduzido para metade e é igual a $\ln 2/k_{el}$ ($= 0,693/k_{el}$). A meia-vida plasmática é, assim, determinada por V_d bem como por CL_{tot} . Isso permite que seja possível antecipar o decurso temporal de C_p depois da administração de um fármaco ou depois do início ou do fim de uma infusão, quando a C_p vai aumentando até o seu estado estacionário ou diminuindo até zero.

Quando um modelo de compartimento único pode ser aplicado, a concentração do fármaco no plasma se aproxima exponencialmente do valor de estado de equilíbrio durante uma infusão constante (**Fig. 10.1A**). Quando a infusão é interrompida, a concentração cai de maneira exponencial em direção a zero com a mesma meia-vida: após uma meia-vida, a concentração cairá para metade da concentração inicial; após duas meias-vidas, ela cairá a $1/4$ da concentração inicial; após três meias-vidas, a $1/8$, e assim por diante. É intuitivamente óbvio que, quanto mais longa a meia-vida, maior a permanência do fármaco no organismo após interrupção da sua administração. É menos óbvio, mas tão verdadeiro quanto, que durante a administração crônica do fármaco, quanto mais longa a meia-vida, mais tempo será necessário para que seja alcançado o valor de estado de equilíbrio: uma meia-vida para alcançar 50% do valor de estado de equilíbrio, duas para alcançar 75%, três para alcançar 87,5%, e assim por diante. Essa é uma informação extremamente importante para que o clínico decida como iniciar um tratamento. Se o fármaco em questão tiver meia-vida de aproximadamente 24 horas, por exemplo, serão necessários de 3 a 5 dias para se aproximar da concentração de estado de equilíbrio durante uma infusão a uma velocidade constante. Caso isso seja muito lento para uma determinada condição clínica, uma *dose de ataque* poderá ser utilizada para alcançar uma concentração terapêutica do fármaco mais rapidamente (mais adiante). A quantidade de tal dose é determinada pelo volume de distribuição (Equação 10.5).

Efeitos de administrações repetidas

Os fármacos são geralmente administrados em doses repetidas, em vez de injeções únicas ou infusão constante. Injeções repetidas (cada uma com dose Q) constituem um padrão mais complicado que a elevação exponencial suave observada durante uma infusão intravenosa, mas o princípio é o mesmo (Fig. 10.4). A concentração aumentará até chegar a uma concentração de estado de equilíbrio média com evolução temporal aproximadamente exponencial, mas irá oscilar (com amplitude Q/V_d). Quanto menores e mais frequentes forem as doses, mais essa situação se aproximará da observada com uma infusão contínua, e menores serão as oscilações na concentração. Contudo, o esquema posológico exato não afeta a concentração de estado de equilíbrio média, ou a velocidade na qual ela é alcançada. Na prática, um estado de equilíbrio é alcançado após três a cinco meias-vidas. O estado de equilíbrio pode ser alcançado mais rapidamente iniciando-se com uma dose maior, como citado anteriormente. Essa dose de ataque é eventualmente utilizada no início do tratamento com um fármaco que apresenta uma meia-vida longa em face da urgência da condição clínica, como pode ser o caso ao tratar arritmias cardíacas com fármacos como **amiodarona** ou **digoxina** (Cap. 21) ou iniciar uma anticoagulação com **heparina** (Cap. 24).

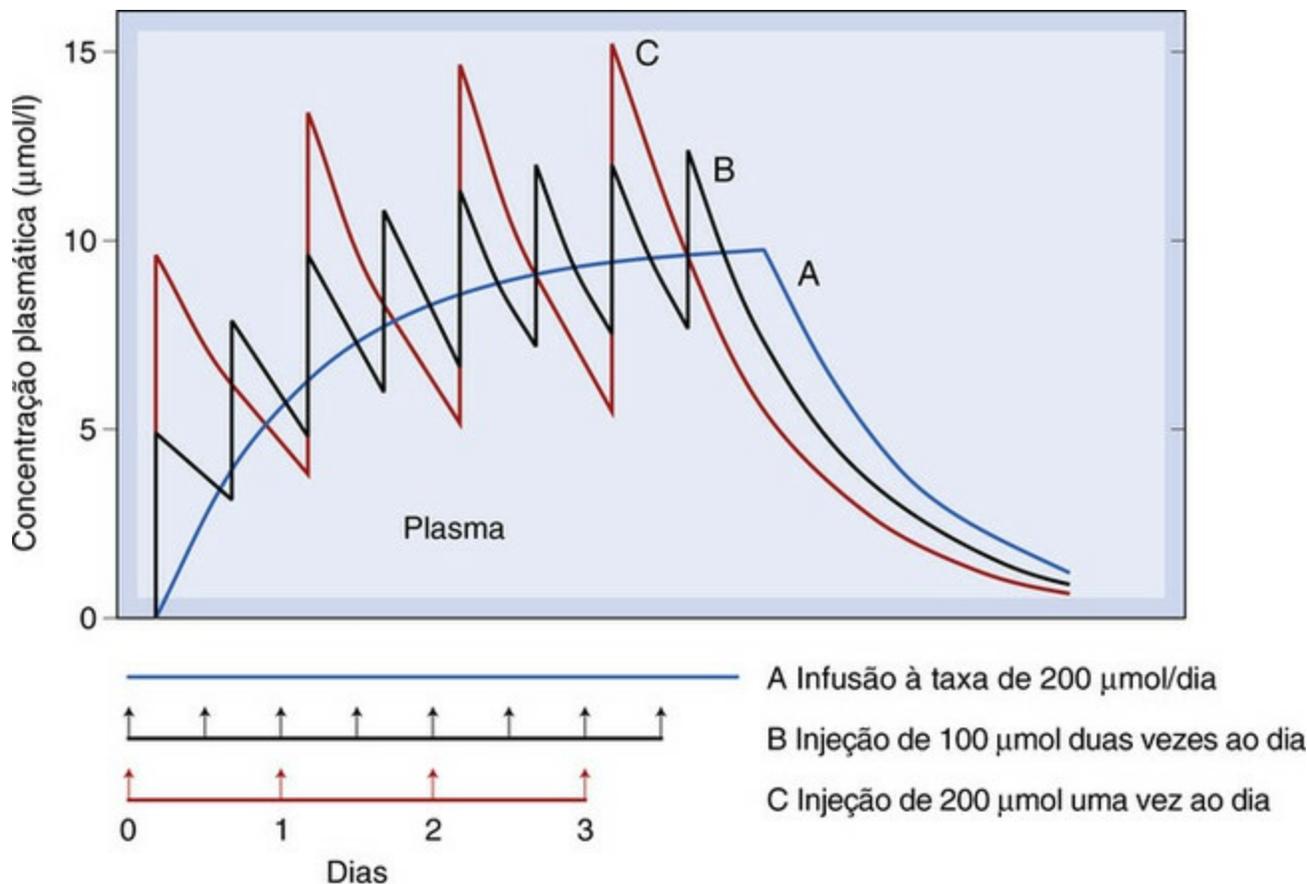


FIG. 10.4 Comportamento previsto de um modelo de compartimento único com a administração contínua ou intermitente de um fármaco. A curva suave A mostra o efeito da infusão contínua durante 4 dias; a curva B representa a mesma quantidade total do fármaco administrada em oito doses iguais; e a curva C representa a mesma quantidade total do fármaco administrada em quatro doses iguais. O fármaco tem uma meia-vida de 17 horas e um volume de distribuição de 20 litros. Repare que, em cada caso, uma concentração de equilíbrio constante é alcançada depois de 2 dias (em torno de três meias-vidas) e que a concentração média obtida no equilíbrio é a mesma para os três esquemas de administração.

Efeitos da variação na velocidade de absorção

Se o fármaco for absorvido lentamente do intestino ou do local de injeção para o plasma, o efeito é o mesmo (em termos de um modelo compartimental) que o observado durante uma infusão lenta a uma velocidade variável na corrente sanguínea. Para o propósito de uma modelagem cinética, a transferência do fármaco do local de administração para o compartimento central pode ser representada por uma constante de velocidade, k_{abs} (Fig. 10.2). O modelo assume que a velocidade de absorção é diretamente proporcional, em qualquer momento, à quantidade do fármaco que ainda não foi absorvida, que é, no melhor dos casos, uma estimativa grosseira da realidade. O efeito de uma absorção lenta sobre o aumento e a redução da concentração plasmática é mostrado na Figura 10.5. As curvas mostram o efeito de diferentes tempos de absorção da mesma quantidade de fármaco. Em cada caso, o fármaco é absorvido completamente, mas a concentração de pico aparece mais tardiamente, sendo mais baixa e menos acentuada quando a absorção é lenta. Em um caso limite, uma forma de administração que libere o fármaco a uma velocidade constante à medida que ele percorre o íleo (Cap. 8) aproxima-se de uma infusão em velocidade constante. Após o término da absorção, a concentração plasmática

declina com a mesma meia-vida, independentemente da velocidade de absorção.

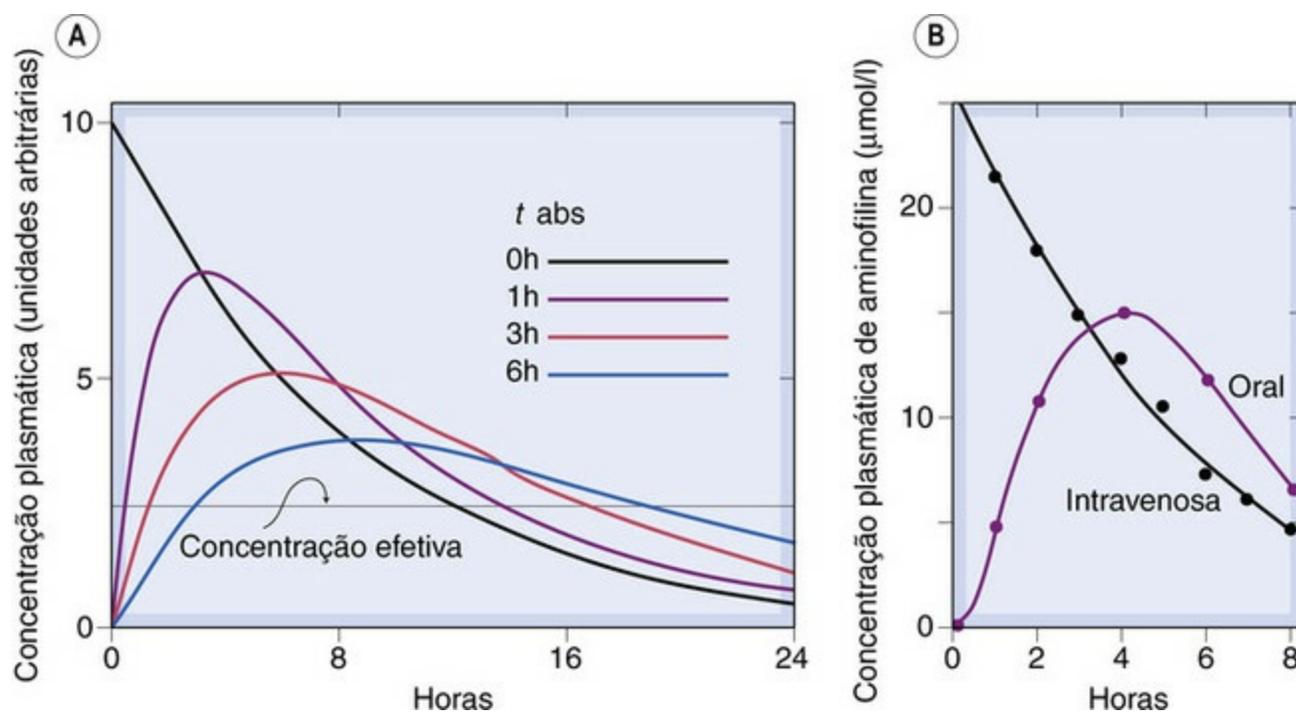


FIG. 10.5 Efeito da absorção lenta de um fármaco sobre sua concentração plasmática. **[A]** Comportamento previsto pelo modelo de compartimento único com um fármaco absorvido no intestino ou no local da injeção em diferentes velocidades. A meia-vida de eliminação é de 6 horas. As meias-vidas de absorção ($t_{1/2}$ abs) estão indicadas no diagrama (zero indica absorção instantânea, correspondendo à administração intravenosa). Repare que o pico da concentração plasmática é reduzido e retardado pela absorção lenta e a duração da ação está um pouco aumentada. **[B]** Concentrações plasmáticas de aminofilina em seres humanos após a administração oral e intravenosa de doses iguais. (Dados de Swintowsky JV 1956 J Am Pharm Assoc 49, 395.)

▼ Para o tipo de modelo farmacocinético discutido aqui, a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (AUC) é diretamente proporcional à quantidade total do fármaco introduzida no compartimento plasmático, independentemente da velocidade com a qual ele entrou. Uma absorção incompleta, ou a destruição pelo metabolismo de primeira passagem antes de o fármaco chegar ao compartimento plasmático, reduz a AUC após administração oral (Cap. 8). No entanto, alterações na velocidade de absorção não afetam a AUC. Mais uma vez, é importante observar que, após a absorção ser completa, a relação entre a velocidade de administração e a concentração plasmática no estado de equilíbrio (Equação 10.3) não é afetada pela k_{abs} , embora haja redução da amplitude de oscilação da concentração plasmática para cada dose se a velocidade de absorção for reduzida.

Modelos cinéticos mais complexos

Até então, consideramos um modelo farmacocinético de compartimento único, no qual assume-se que as velocidades de absorção, metabolismo e excreção sejam diretamente

proporcionais à concentração do fármaco no compartimento a partir do qual a transferência esteja ocorrendo. Essa é uma maneira útil de ilustrar alguns princípios básicos, mas é, claramente, uma grande simplificação fisiológica. As características das diversas partes do organismo, como cérebro, tecido adiposo e músculo, são bastante diferentes em termos de irrigação sanguínea, coeficiente de partição dos fármacos e permeabilidade dos capilares para fármacos. Essas diferenças, que são ignoradas no modelo de compartimento único, podem afetar de modo importante a evolução temporal da distribuição e ação do fármaco, e muito trabalho teórico foi despendido na análise matemática de modelos mais complexos (Atkinson *et al.*, 2001; Rowland e Tozer, 2010). Eles estão além dos objetivos desta obra e, talvez, além dos limites do que seja realmente útil, pois os dados experimentais sobre as características farmacocinéticas dos fármacos raramente são acurados ou reproduzíveis o suficiente para possibilitar que modelos complexos sejam testados criticamente.

O modelo de dois compartimentos, que introduz um compartimento separado “periférico” para representar os tecidos, em comunicação com o compartimento “central” plasmático, é o que mais se aproxima da situação real sem incluir complicações excessivas.

Modelo de dois compartimentos

O modelo de dois compartimentos é uma aproximação amplamente utilizada, na qual os tecidos são agrupados como um compartimento periférico. As moléculas do fármaco podem entrar e sair do compartimento periférico apenas por meio do compartimento central (Fig. 10.6), que geralmente representa o plasma (ou plasma mais algum espaço extravascular, no caso de alguns fármacos cuja distribuição seja especialmente rápida). A adição de um segundo compartimento ao modelo acarreta na introdução de um segundo componente exponencial na evolução temporal predita da concentração plasmática, de modo que ele apresente uma fase rápida e uma lenta. Esse padrão é observado com frequência experimentalmente e é mais claramente observado quando os dados de concentração são plotados semilogaritmicamente (Fig. 10.7). Se, como é quase sempre o caso, a transferência do fármaco entre os compartimentos central e periférico for relativamente rápida em comparação com a velocidade de eliminação, então a fase rápida (em geral, denominada *fase α*) pode representar a redistribuição do fármaco (*i. e.*, a passagem das moléculas do fármaco do plasma para os tecidos e, assim, rapidamente reduzindo a concentração plasmática). A concentração plasmática alcançada após o término da fase rápida, mas antes de ter ocorrido uma eliminação considerável, possibilita uma medida da combinação dos volumes de distribuição dos dois compartimentos; a meia-vida da fase lenta (a *fase β*) fornece uma estimativa de k_{el} . Se um fármaco for rapidamente metabolizado ou eliminado, as fases α e β não são bem distintas, e o cálculo em separado dos valores V_d e k_{el} para cada fase não é simples. Problemas também aparecem com fármacos (p. ex., fármacos muito lipossolúveis) para os quais não seja realista agrupar todos os tecidos periféricos como um só.

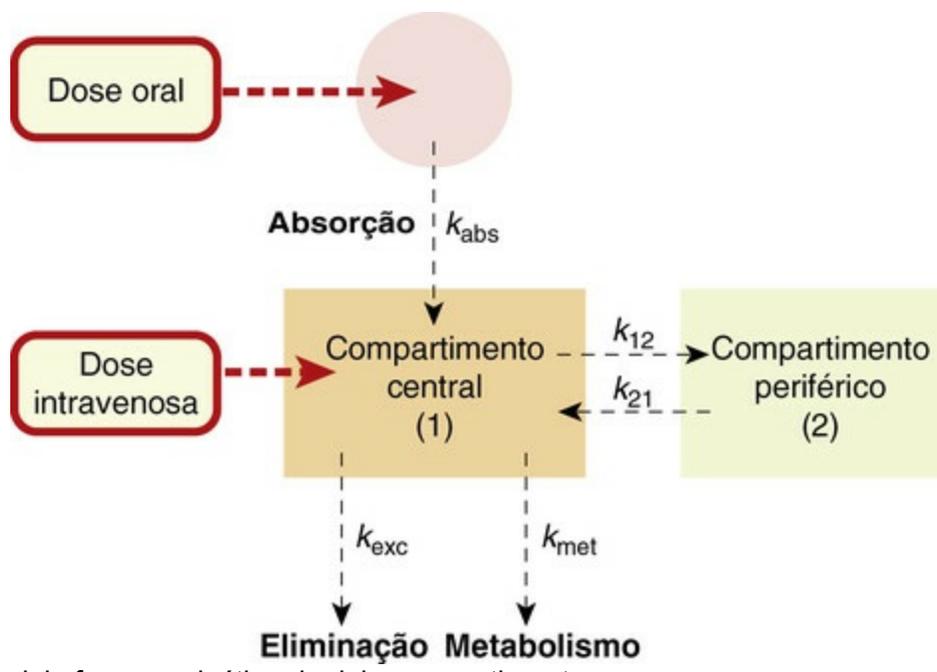


FIG. 10.6 Modelo farmacocinético de dois compartimentos.

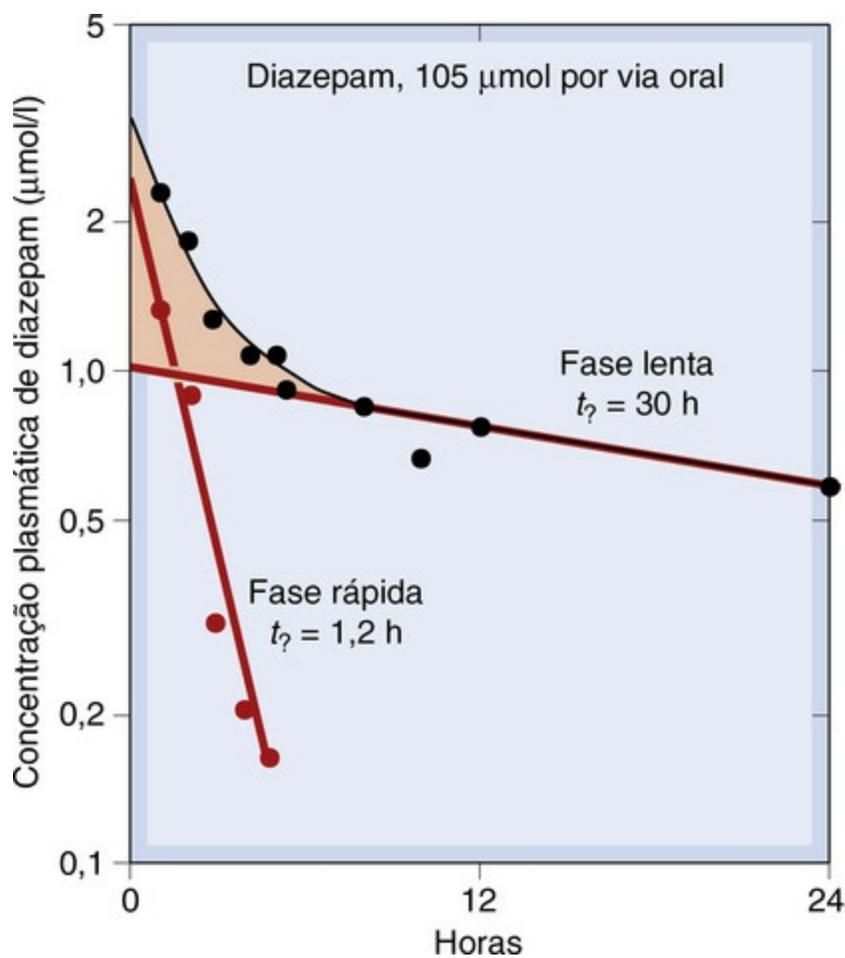


FIG. 10.7 Cinética da eliminação do diazepam em seres humanos após uma dose oral única. O gráfico é uma representação semilogarítmica da concentração plasmática *versus* tempo. Os dados experimentais (símbolos pretos) seguem uma curva que se torna linear após cerca de 8 horas (fase lenta). Colocando-se o desvio dos pontos iniciais (área sombreada na cor laranja) dessa linha nas mesmas coordenadas (símbolos vermelhos), obtém-se a fase rápida. Esse tipo de decaimento com dois componentes é consistente com o modelo de dois compartimentos (Fig. 10.6), sendo obtido com muitos fármacos. (Dados de Curry SH 1980 Drug Disposition and Pharmacokinetics. Blackwell, Oxford.)

Cinética de saturação

No caso de alguns fármacos, incluindo **etanol**, **fenitoína** e **salicilato**, o tempo de desaparecimento do fármaco do plasma não segue os padrões exponenciais ou biexponenciais apresentados nas Figuras 10.3 e 10.7, mas é inicialmente linear (*i. e.*, o fármaco é removido a uma taxa constante, que é independente da concentração plasmática). Isso é frequentemente denominado de *cinética de ordem zero* para ser diferenciada da cinética normal de primeira ordem e que temos analisado até agora (estes termos têm origem na teoria cinética química). *Cinética de saturação* é um termo mais apropriado porque expressa o mecanismo subjacente; ou seja, a saturação de um transportador ou enzima e, por isso, à medida que a concentração do substrato do fármaco aumenta a taxa de eliminação, aproxima-se de um valor constante. A Figura 10.8 mostra o exemplo do etanol. Pode-se observar que a taxa de desaparecimento do etanol do plasma é constante a aproximadamente 4 mmol/l por hora, independentemente da dose ou da concentração plasmática de etanol. A explicação para isso é que a taxa de

oxidação pela enzima álcool desidrogenase alcança o seu máximo a baixas concentrações de etanol, devido a uma limitada disponibilidade do cofator NAD⁺ (Cap. 49, Fig. 49.6).

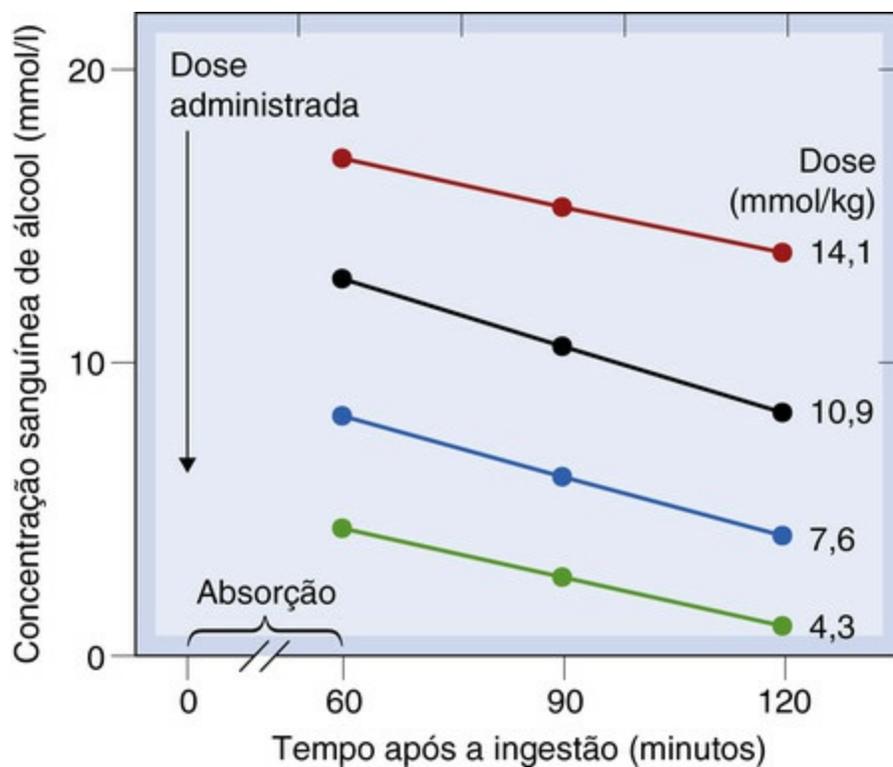


FIG. 10.8 Cinética de saturação da eliminação do álcool em seres humanos.

A queda da concentração sanguínea do álcool é linear e não exponencial, e a velocidade da queda não varia com a dose. (De Drew GC et al. 1958 Br Med J 2, 5103.)

A cinética de saturação acarreta várias consequências importantes (Fig. 10.9). Uma é que a duração da ação depende mais fortemente da dose que outros fármacos que não apresentam saturação metabólica. Outra consequência é que a relação entre a dose e a concentração plasmática no estado de equilíbrio resulta em uma linha com inclinação muito íngreme e imprevisível, e ela não obedece à regra de proporcionalidade implícita na Equação 10.3 para fármacos não saturáveis (a Figura 49.7 mostra outro exemplo relacionado com etanol). A taxa máxima de metabolismo estabelece um limite à velocidade de administração do fármaco; se essa taxa for excedida, a quantidade de fármaco no organismo irá, a princípio, aumentar indefinidamente e nunca alcançar um estado de equilíbrio (Fig. 10.9). Na realidade, isso não acontece, pois a concentração plasmática sempre depende, em alguma extensão, da taxa de eliminação (geralmente porque outras vias metabólicas não saturáveis ou a excreção renal contribuem significativamente em concentrações elevadas). Apesar disso, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de fármacos desse tipo variam bastante e de maneira imprevisível com a dose. Da mesma maneira, variações na taxa de metabolismo (p. ex., por indução enzimática) causam alterações desproporcionais na concentração plasmática. Esses problemas são bem conhecidos para fármacos como a fenitoína, um anticonvulsivante que precisa ter as concentrações plasmáticas monitoradas com atenção para que seja obtido um efeito clínico ótimo (Cap. 45, Fig. 45.4). Os fármacos que apresentam cinética de saturação têm o uso clínico menos previsível que outros que

apresentam cinética linear; logo, podem ser rejeitados durante a fase de desenvolvimento caso exista disponível um candidato similar com uma cinética linear (Cap. 60).

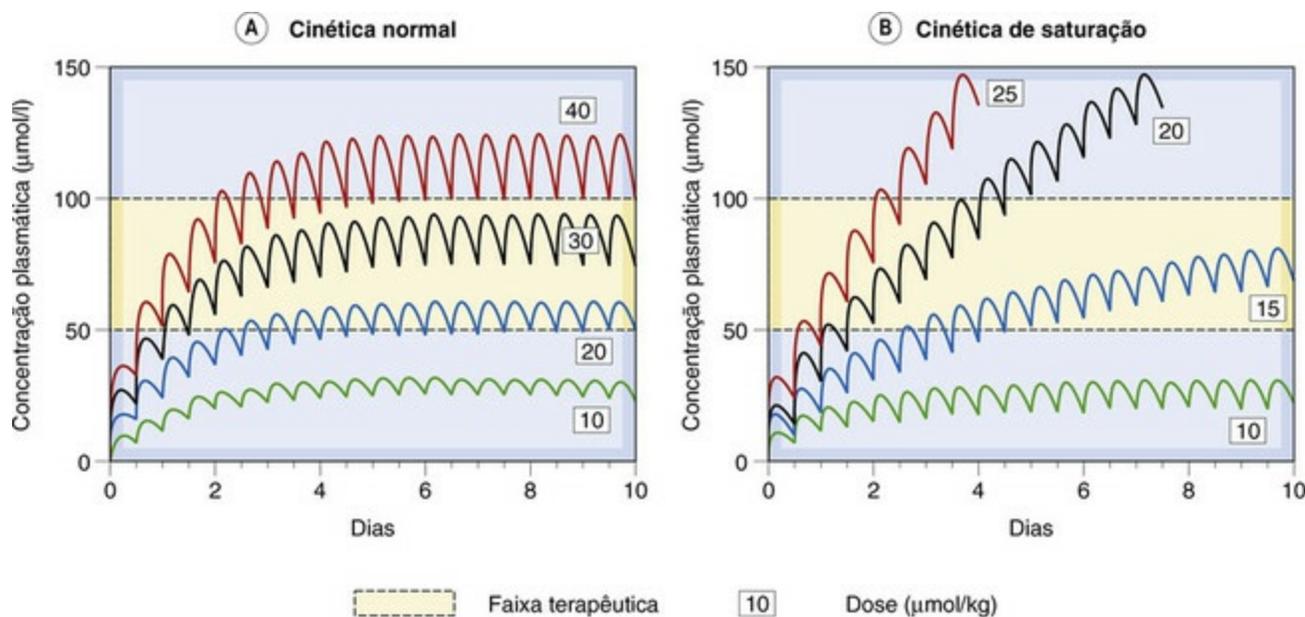


FIG. 10.9 Comparação entre cinéticas de não saturação e de saturação para fármacos administrados por via oral a cada 12 horas.

[A] As curvas mostram um fármaco imaginário semelhante à fenitoína, um fármaco antiepiléptico, em sua dose mais baixa, mas com cinética linear. As curvas para a cinética de saturação são alcançadas em alguns dias e são diretamente proporcionais à dose. [B] As curvas para a cinética de saturação são calculadas a partir dos parâmetros farmacocinéticos conhecidos da fenitoína (Cap. 45). Repare que o equilíbrio não é obtido com doses maiores de fenitoína, e que um pequeno aumento na dose resulta, depois de algum tempo, em um efeito desproporcionalmente grande na concentração plasmática. Com a cinética linear, a concentração plasmática no equilíbrio é diretamente proporcional à dose. (As curvas foram calculadas com o programa de modelamento farmacocinético Sympack elaborado pelo Dr. JG Blackman, Universidade de Otago.)

As aplicações clínicas da farmacocinética estão resumidas no quadro clínico (pág. 132).

Farmacocinética populacional

▼ Em algumas situações (p. ex., quando é necessário administrar fármacos em crianças com doença crônica), é desejável obter dados farmacocinéticos de uma população de pacientes, em vez dos obtidos em voluntários adultos saudáveis. Tais estudos são inevitavelmente limitados, e as amostras para análise do fármaco são quase sempre obtidas de maneira oportunista durante o tratamento clínico, com limitações referentes à qualidade dos dados e o número de amostras coletados de cada paciente. A farmacocinética populacional aborda como analisar melhor esses dados. O ajuste de dados de todos os indivíduos como se não houvesse diferenças cinéticas entre eles e o ajuste de cada dado separadamente, seguido por uma combinação dos parâmetros estimados para cada indivíduo, apresenta limitações óbvias. Um método mais adequado é a utilização de uma modelagem de efeitos mistos não lineares (NONMEM). Os aspectos técnicos da estatística são consideráveis e estão além dos objetivos deste capítulo; o leitor interessado pode recorrer a [Sheiner et al. \(1997\)](#).

Limitações da farmacocinética

Algumas limitações da abordagem farmacocinética são óbvias a partir do exposto anteriormente, como a proliferação de parâmetros a partir de modelos conceitualmente simples. Abordamos aqui as limitações na sua utilidade como uma abordagem no controle da variabilidade individual. Dois pressupostos importantes apoiam a expectativa de que, ao relacionar a resposta de um fármaco com sua concentração plasmática, seja possível reduzir a variabilidade das respostas ao ter em conta a variação farmacocinética – ou seja, variação na absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Tais pressupostos são:

1. A concentração plasmática de um fármaco apresenta uma relação precisa com a concentração de um fármaco próximo ao seu alvo (receptor, enzima etc.)
2. A resposta ao fármaco depende apenas da sua concentração no ambiente ao redor de seu alvo.

Enquanto o primeiro desses pressupostos é muito plausível nos poucos casos de fármacos que atuam através de um alvo no sangue em circulação (p. ex., um fármaco fibrinolítico atuando sobre o fibrinogênio), e razoavelmente plausível para um fármaco com ação sobre uma enzima, canal iônico ou receptores acoplados à proteína G ou ligados a quinases localizados na membrana celular, ela é menos aceitável para o caso de receptores nucleares ou quando as células-alvo estão protegidas pela barreira hematoencefálica. Neste último caso, talvez não seja surpreendente que, apesar de esforços consideráveis, nunca se provou ser clinicamente útil medir a concentração plasmática de fármacos antidepressivos ou antipsicóticos, para os quais, há, além disso, as complexas vias metabólicas com os diversos metabólitos ativos. É, em alguma extensão, surpreendente que essa abordagem funcione bem no caso de alguns fármacos de ação central, particularmente os antiepilépticos e o **lítio**.

A segunda premissa não se aplica a fármacos que formem uma ligação covalente estável com seus alvos e, assim, produzem um efeito com duração superior à sua presença em solução. Exemplos incluem os efeitos antiplaquetários da **aspirina** e do **clopidogrel** (Cap. 24) e os efeitos de alguns inibidores da monoamino-oxidase (Cap. 47). Em outros casos, fármacos em uso terapêutico têm sua ação somente após um determinado tempo (p. ex., antidepressivos, Cap. 47), ou gradualmente induzem tolerância (p. ex., opioides, Cap. 42) ou adaptações fisiológicas (p. ex., corticoesteroides, Cap. 33) que alteram a relação entre a concentração e o efeito do fármaco de maneira tempo-dependente.



Usos da farmacocinética

- Os estudos farmacocinéticos realizados durante o desenvolvimento de um fármaco fundamentam os esquemas posológicos-padrão aprovados por agências reguladoras.
 - Os clínicos, eventualmente, precisam individualizar os esquemas posológicos de acordo com variações individuais observadas em determinados pacientes (p. ex., neonatos, pacientes com redução da função renal, ou um paciente

que esteja recebendo fármacos que interfiram no metabolismo do fármaco em questão; [Cap. 9](#)).

- Os efeitos do fármaco (farmacodinâmica) são frequentemente utilizados para tal individualização da dose, mas há alguns fármacos (incluindo alguns anticonvulsivantes, imunossupressores e antineoplásicos) para os quais a faixa terapêutica de concentrações plasmáticas está definida e para os quais é útil ajustar a dose para alcançar uma concentração dentro dessa faixa.
- O conhecimento da cinética possibilita um ajuste racional da dose. Por exemplo:
 - A frequência de dosagem de um fármaco como a **gentamicina**, eliminado através de excreção renal, pode necessitar ser diminuída drasticamente no caso de um paciente com insuficiência renal ([Cap. 51](#))
 - O aumento da dose necessária para alcançar a faixa de concentração plasmática-alvo de um fármaco como a **fenitoína**, que apresenta cinética de saturação ([Cap. 45, Fig. 45.4](#)), é muito menor que para um fármaco com cinética linear.
- O conhecimento da $t_{1/2}$ aproximada de um fármaco pode ser bastante útil, mesmo se a concentração terapêutica não for conhecida para:
 - Interpretar de maneira correta os eventos adversos que ocorrem após um tempo considerável depois do início do tratamento regular (p. ex., benzodiazepínicos; [Cap. 44](#))
 - Decidir sobre a necessidade ou não de uma dose de ataque no início do tratamento com fármacos como **digoxina** e **amiodarona** ([Cap. 21](#)).
- O volume de distribuição (V_d) de um fármaco determina a quantidade de dose de ataque necessária. Se V_d for grande (como para muitos antidepressivos tricíclicos), a hemodiálise não será uma maneira efetiva para aumentar a taxa de eliminação no tratamento de superdose.



Farmacocinética

- A depuração total (CL_{tot}) de um fármaco é um parâmetro fundamental que descreve a sua eliminação: a taxa de eliminação equivale a CL_{tot} multiplicada pela concentração plasmática.
- A CL_{tot} determina a concentração plasmática em estado de equilíbrio (C_{eq}): $C_{eq} = \text{velocidade de administração do fármaco} / CL_{tot}$.
- Para muitos fármacos, a eliminação do plasma ocorre de maneira quase exponencial. Tais fármacos podem ser descritos por um modelo no qual um organismo é tratado como um compartimento único bem homogeneizado de volume V_d . O V_d é um volume aparente que relaciona a quantidade de um fármaco no organismo em qualquer momento com a sua concentração plasmática.
- A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é diretamente proporcional ao V_d e inversamente proporcional a CL_{tot} .
- Com a administração repetida ou liberação prolongada de um fármaco, a concentração plasmática chega a um valor de estado de equilíbrio após três a cinco meias-vidas.
- Em situações de urgência, pode ser necessário administrar uma dose de ataque para

alcançar a concentração terapêutica rapidamente.

- A dose de ataque (L) necessária para obter uma desejada concentração plasmática inicial (C_{alvo}) é determinada por V_d : $L = C_{\text{alvo}} \times V_d$.
- Com frequência, é necessário adotar um modelo de dois compartimentos. Nesse caso, as cinéticas são biexponenciais. Os dois compartimentos representam, de maneira grosseira, os processos de transferência entre o plasma e tecidos (fase α) e a eliminação do plasma (fase β).
- Alguns fármacos apresentam uma cinética de “saturação” não exponencial, com importantes consequências clínicas, especialmente um aumento desproporcional na concentração plasmática no estado de equilíbrio quando a dose diária é aumentada.

Referências e leitura complementar

Atkinson A.J., Daniels C.E., Dedrick R.L., et al, eds. Principles of Clinical Pharmacology. London: Academic Press, 2001. (A seção sobre farmacocinética inclui a aplicação das transformações de Laplace, efeitos de doenças, abordagens compartimentais versus não compartimentais, farmacocinética populacional, metabolismo e transporte de fármacos.)

Birkett, D. J. *Pharmacokinetics Made Easy (revised)*, second ed. Sydney: McGraw–Hill Australia; 2002. (Excelente livro resumido, que atende à promessa do título.)

Jambhekar, S. S., Breen, P. J. *Basic Pharmacokinetics*. London: Pharmaceutical Press; 2009. (Livro-texto básico.)

Rowland, M., Tozer, T.N., 2010. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Concepts and Applications*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. Online simulations by H. Derendorf and G. Hochhaus. (Texto excelente; ênfase nas aplicações clínicas.)

Farmacocinética populacional

Sheiner, L. B, Rosenberg, B., Marethe, V. V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1997; 5:445–479.

¹Em dado momento, a farmacologia *clínica* se tornou tão associada à determinação de fármacos na urina, que os boatos eram que os farmacologistas clínicos eram os novos alquimistas – que eles tinham transformado urina em passagens de avião.

²Importantes, pois os efeitos adversos relacionados com a dose quase sempre ocorrem próximo a $C_{\text{máx}}$.

³Por exemplo, as doses usadas em animais de experimentação precisam ser, em geral, muito maiores que as doses humanas (na base de “unidade de peso corporal”), pois, em geral, o metabolismo de fármacos é muito mais rápido em roedores – **metadona** (Cap. 42) é um dos muitos exemplos.

⁴A área é obtida por integração desde tempo = 0 até tempo = ∞ e é denominada $AUC_{0-\infty}$ (em que $AUC = \text{area under the curve}$). A área sob a curva contém unidades de tempo – na abscissa – multiplicado pela concentração (massa/volume) – na ordenada; assim, como seria de esperar, $CL = Q/AUC_{0-\infty}$ tem dimensão volume/tempo.

Variação individual, farmacogenômica e medicina personalizada

Considerações gerais

Este capítulo aborda as fontes de variação entre indivíduos (variação inter-individual) em suas respostas a fármacos. São descritos importantes fatores, incluindo etnia, idade, gravidez, doença e interação entre fármacos (*i. e.* a modificação da ação de um fármaco por outro). É introduzido o conceito de individualização da farmacoterapia à luz da informação genômica (“medicina personalizada”) – uma área da farmacologia clínica em rápido desenvolvimento. Explicam-se conceitos relevantes de genética elementar e são descritos resumidamente alguns distúrbios farmacogenéticos de gene único que afetam as respostas a fármacos. Abordam-se, posteriormente, os testes farmacogenômicos, incluindo testes para variações nos genes do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*), em genes que influenciam o metabolismo de fármacos e codificantes de alvos farmacológicos.

Introdução

A terapêutica seria bem mais fácil se a mesma dose de fármaco produzisse sempre a mesma resposta. Na realidade, a variabilidade inter e intraindividual é muitas vezes substancial. É necessário que os médicos estejam atentos para as fontes de tal variação para prescreverem fármacos de maneira segura e efetiva. A variação pode ser causada por diferentes concentrações nos locais de ação do fármaco ou por diferentes respostas à mesma concentração de fármaco. O primeiro tipo é chamado de variação farmacocinética e pode ocorrer em virtude de diferenças na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção (Caps. 8 e 9). O segundo tipo é denominado variação farmacodinâmica. As respostas a alguns agentes terapêuticos, por exemplo, a maioria das vacinas e os contraceptivos orais (Cap. 35), são suficientemente previsíveis para possibilitar uma posologia padronizada, enquanto os tratamentos com lítio (Cap. 47), fármacos anti-hipertensivos (Cap. 22), anticoagulantes (Cap. 24) e muitos outros fármacos são individualizados; sendo suas doses ajustadas de acordo com a monitoração da concentração do fármaco no plasma ou uma resposta como a alteração da pressão sanguínea, juntamente com qualquer efeito adverso.

A variação interindividual na resposta a alguns fármacos é um problema sério; se não for levada em consideração, pode resultar em falta de eficácia ou efeitos adversos

inesperados. A variação é causada, em parte, por fatores ambientais, mas estudos comparando gêmeos idênticos e não idênticos sugerem que muito da variação da resposta ao fármaco é geneticamente determinada; por exemplo, as meias-vidas de eliminação da antipirina, um detector da oxidação hepática de fármacos, e da **varfarina**, um anticoagulante oral (Cap. 24), diferem muito menos entre gêmeos idênticos do que entre gêmeos fraternos. Contudo, mesmo para fármacos com um componente genético conhecido como a **varfarina** (pág. 141 e Cap. 24), a adição de informação farmacogenética a um algoritmo de dosagem incorporando outras fontes clínicas de variação (idade, sexo e outras) não melhora significativamente os resultados. Contudo, quando comparada com uma estratégia de dosagem inicial padronizada (*i. e.* tentativa e erro), a estratégia de iniciação de dose geneticamente orientada resulta em maior fração de tempo na gama terapêutica durante as primeiras semanas de tratamento (Zineh *et al.*, 2013, para uma discussão de ensaios clínicos controlados randomizados de farmacogenética e dosagem de varfarina).

Os genes influenciam a farmacocinética, alterando a expressão de proteínas envolvidas na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção (ADME) de fármacos; a variação farmacodinâmica reflete diferenças nos alvos farmacológicos, proteínas G ou outras vias a jusante; a suscetibilidade individual a reações adversas (Cap. 57) distintas qualitativamente incomuns pode resultar de diferenças geneticamente determinadas em enzimas ou mecanismos imunes. Espera-se que, à medida que nosso conhecimento do genoma humano aumenta, juntamente com a introdução de métodos mais simples para identificação de diferenças genéticas entre indivíduos, seja possível usar a informação genética específica de um paciente individual para pré-selecionar um fármaco que seja efetivo e não cause toxicidade, em vez de recorrer ao método de tentativa e erro com base em dados fisiológicos, como atualmente – uma esperança referida como *medicina personalizada*. Até agora, essa abordagem (que foi inicialmente superestimada) teve um rendimento relativamente baixo no âmbito de benefícios clínicos. Estão sendo feitos progressos; no entanto, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou a adição de informação farmacogenômica às bulas de mais de 100 fármacos – uma duplicação desde a última edição desta obra. O uso de testes farmacogenômicos não é apoiado consistentemente pela evidência de resultados melhorados em ensaios clínicos (Zineh *et al.*, 2013) e, de fato, a abordagem da FDA quanto à informação farmacogenética foi criticada (Shah & Shah, 2012). Contudo, é provável que os testes farmacogenéticos venham a representar uma contribuição importante para a terapêutica, ainda que a certo custo.

Neste capítulo, descrevemos primeiramente as mais importantes fontes epidemiológicas de variação na resposta a fármacos, antes de uma breve revisão da genética elementar como base para a compreensão de doenças genéticas caracterizadas por respostas anormais a fármacos, e concluiremos com uma breve descrição de testes farmacogenômicos atualmente disponíveis e de como estes começam sendo aplicados à individualização da farmacoterapia (*farmacogenômica*).

A variação é geralmente quantitativa, na medida em que o fármaco produz um efeito maior ou menor, ou atua por um período mais prolongado ou mais curto, exercendo

qualitativamente o mesmo efeito. Há que se salientar que o efeito pode ser qualitativamente diferente em indivíduos suscetíveis, muitas vezes devido a diferenças genéticas ou imunológicas. Exemplos incluem a hemólise induzida pela **primaquina** em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, cujos glóbulos vermelhos estão, dessa maneira, mais suscetíveis ao efeito do estresse oxidativo ([Cap. 57](#)), ou a anemia hemolítica imunomediada causada pela **metildopa** (um fármaco que costuma produzir anticorpos antifármacos), enquanto apenas alguns indivíduos expressando tais anticorpos desenvolvem hemólise ([Cap. 14](#)).



Variação individual

- A variabilidade é um problema sério; se não for considerada, poderá resultar em:
 - Falta de eficácia
 - Efeitos prejudiciais inesperados.
- Os tipos de variabilidade podem ser classificados como:
 - Farmacocinéticos
 - Farmacodinâmicos.
- As principais causas de variabilidade são:
 - Idade
 - Fatores genéticos
 - Fatores imunológicos ([Cap. 57](#))
 - Doença (especialmente quando esta influencia a eliminação ou o metabolismo de fármacos; por exemplo, doença renal ou hepática)
 - interações entre fármacos.

Fatores epidemiológicos e variação interindividual da resposta a fármacos

Etnia

Étnico significa “pertencente à raça”, e muitos antropólogos são céticos no que diz respeito ao valor deste conceito (p. ex., [Cooper et al., 2003](#)). Os cidadãos de várias sociedades modernas são chamados a selecionar sua raça ou etnia a partir de uma lista de opções para efeitos de censos (p. ex., o Censo Nacional do Reino Unido de 2011). Membros de tais grupos autodefinidos partilham algumas características a partir de uma herança genética e cultural comum, mas existe também, obviamente, enorme diversidade dentro de cada grupo.

Apesar da rudeza de tal categorização, ela poderá providenciar alguns indicadores da capacidade de resposta a fármacos ([Wood, 2001](#)). Um exemplo é o da evidência discutida no [Capítulo 22](#) de que a esperança de vida dos afro-americanos com insuficiência cardíaca aumenta por tratamento com uma combinação de **hidralazina** e um nitrato, enquanto a dos americanos poderá não aumentar.

Alguns efeitos adversos podem também ser previstos com base na raça; por exemplo, muitos indivíduos chineses diferem dos europeus no modo como metabolizam etanol, produzindo maior concentração plasmática de acetaldeído, o qual pode causar rubor e palpitações (Cap. 49). Os indivíduos chineses são consideravelmente mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares do **propranolol** (Cap. 14) que os europeus brancos; enquanto os indivíduos afro-caribenhos são menos sensíveis. Apesar de sua sensibilidade aumentada a antagonistas de receptores β -adrenérgicos, os indivíduos chineses metabolizam o propranolol mais rapidamente que os brancos, implicando que a diferença se relaciona com diferenças farmacodinâmicas nos receptores β -adrenérgicos ou além deles.

A eficácia global do **gefitinibe** (Cap. 56) no tratamento de pacientes com tumores pulmonares avançados foi decepcionante; no entanto, em cerca de 10% dos pacientes, os tumores pulmonares diminuíram rapidamente de tamanho em resposta a esse fármaco. Os pacientes japoneses têm probabilidade três vezes superior à dos brancos de responderem desta maneira. A diferença subjacente é a de que os pacientes que respondem bem apresentam mutações específicas no receptor do fator de crescimento epidérmico (Wadman, 2005). É provável que muitas de tais diferenças étnicas sejam genéticas em sua origem, mas os fatores ambientais (p. ex., os relacionados com hábitos alimentares) também poderão trazer uma contribuição. É importante não abandonar a procura mais sofisticada de maneiras de individualizar a medicina com base na farmacogenômica (págs. 139-141) somente porque o simples e acessível processo de solicitar aos pacientes que definam seu grupo étnico tem tido algum sucesso: isso deveria funcionar como um estímulo. Se uma abordagem tão grosseira e imperfeita teve algum sucesso, conseguiremos certamente fazer melhor com os testes genômicos.

Idade

A principal razão pela qual a idade afeta a ação farmacológica é a de que a eliminação de fármacos é menos eficiente em bebês recém-nascidos e em pessoas idosas; assim, os fármacos produzem comumente efeitos maiores e mais prolongados nos extremos da vida. Outros fatores relacionados com a idade, como variações na sensibilidade farmacodinâmica, são também importantes com alguns fármacos. A composição corporal se altera com a idade, e a gordura contribui com uma proporção maior nos mais idosos, com conseqüentes alterações no volume de distribuição de fármacos. Os idosos consomem mais fármacos que os jovens adultos; então, o potencial de interação entre fármacos também se encontra aumentado. Para descrições mais detalhadas da terapêutica farmacológica em pediatria e nos idosos, consulte os capítulos sobre doença renal e hepática em *Atkinson et al.* (2006).

Efeito da idade na excreção renal de fármacos

A taxa de filtração glomerular (TFG) no recém-nascido, normalizada para a área de superfície corporal, representa somente cerca de 20% do valor do adulto. Em consonância, as meias-vidas de eliminação plasmática dos fármacos eliminados em nível renal são mais longas em recém-nascidos que em adultos (Tabela 11.1). Em bebês a

termo, a função renal aumenta para valores semelhantes aos do jovem adulto em menos de uma semana, e continua a aumentar para um máximo de aproximadamente o dobro do valor adulto aos 6 meses de idade. A melhora da função renal ocorre mais lentamente em bebês prematuros. A imaturidade renal em crianças prematuras pode ter efeito substancial na eliminação de fármacos. Por exemplo, em recém-nascidos prematuros, o antibiótico **gentamicina** (Cap. 51) tem uma meia-vida plasmática ≥ 18 horas, comparada com 1 a 4 horas para adultos e aproximadamente 10 horas para bebês a termo. É, portanto, necessário reduzir e/ou espaçar as doses para evitar toxicidade em bebês prematuros.

Tabela 11.1

Efeito da idade nos tempos de meia-vida de eliminação plasmática de vários fármacos

Meia-vida média ou intervalo de meia-vida (h)			
Fármaco	Recém-nascido a termo ^a	Adulto	Indivíduo idoso
Fármacos que são majoritariamente excretados sem alteração na urina			
Gentamicina	10	2	4
Lítio	120	24	48
Digoxina	200	40	80
Fármacos que são majoritariamente metabolizados			
Diazepam	25-100	15-25	50-150
Fenitoína	10-30	10-30	10-30
Sulfametoxipiridazina	140	60	100

^aOcorrem diferenças ainda maiores em relação aos valores médios dos adultos, em bebês prematuros.

Dados de Reidenberg MM 1971 Renal Function and Drug Action. Saunders, Philadelphia; and Dollery CT 1991 Therapeutic Drugs. Churchill Livingstone, Edinburgh.

A taxa de filtração glomerular declina lentamente a partir dos 20 anos de idade (em média), decrescendo em torno de 25% aos 50 anos e 50% aos 75 anos. A [Figura 11.1](#) demonstra que a depuração renal da **digoxina** em indivíduos jovens e idosos se correlaciona intimamente com a depuração da creatinina, uma medida da TFG. Consequentemente, a administração crônica, ao longo dos anos, da mesma dose diária de digoxina ao indivíduo, à medida que ele ou ela envelhece, leva a um progressivo aumento da concentração plasmática, o que constitui uma causa comum de toxicidade por glicosídeos em pessoas idosas ([Cap. 21](#)).

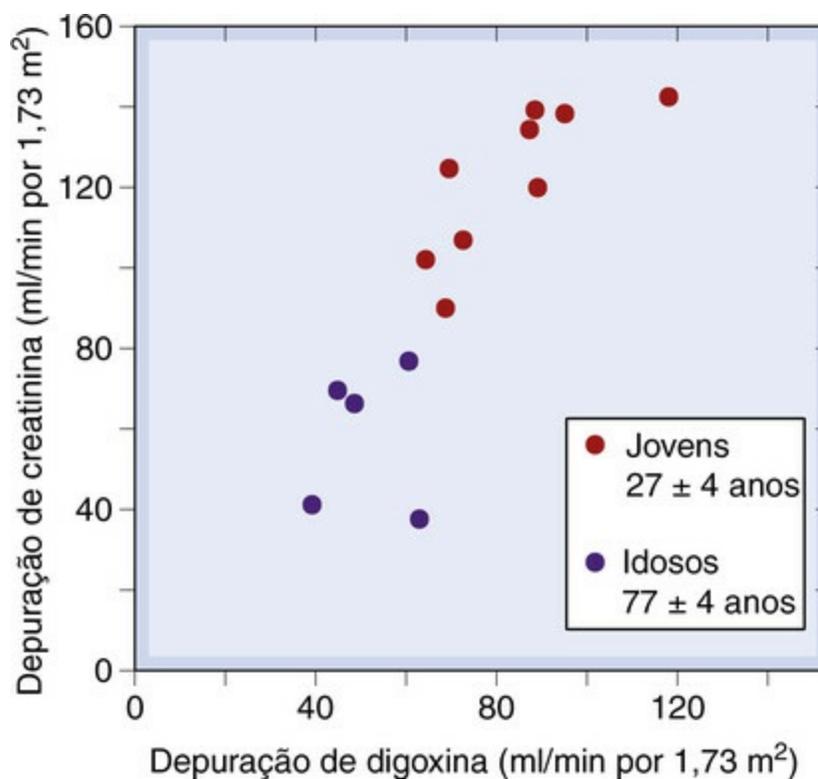


FIG. 11.1 Relação entre a função renal (medida como a depuração [clearance] da creatinina) e a depuração de digoxina em indivíduos jovens e idosos. (De Ewy GA et al. 1969 Circulation 34, 452.)

▼ O declínio na TFG relacionado com a idade, ao contrário da depuração da creatinina, não se reflete em um aumento da concentração plasmática de creatinina. Em geral, a creatinina plasmática permanece na gama normal dos adultos em pessoas idosas, apesar da TFG substancialmente reduzida. Isso se deve à redução da síntese de creatinina em pessoas idosas, motivada pela diminuição de sua massa muscular. Conseqüentemente, uma concentração plasmática “normal” de creatinina em uma pessoa idosa não indica que ela tenha uma TFG normal. Falhas no reconhecimento desses fatores e a redução da concentração do fármaco que é eliminado por excreção renal poderão levar à toxicidade por fármacos.

Efeito da idade no metabolismo de fármacos

Várias enzimas importantes, incluindo a oxidase microsomal hepática, a glicuroniltransferase, a acetiltransferase e as esterases plasmáticas, têm baixa atividade em recém-nascidos, especialmente se prematuros. Essas enzimas requerem 8 ou mais semanas para alcançarem o nível de atividade adulto. A relativa falta de atividade de conjugação no recém-nascido pode ter sérias conseqüências, como o *kernicterus* causado pelo deslocamento farmacológico da bilirrubina de seus pontos de ligação na albumina (Cap. 8) e na síndrome de “bebê cinzento”, causada pelo antibiótico **cloranfenicol** (Cap. 51). Esta condição, por vezes fatal, primeiramente considerada uma sensibilidade bioquímica específica ao fármaco em bebês jovens, resulta, na verdade, do simples acúmulo de concentrações teciduais muito elevadas de cloranfenicol devido à baixa conjugação hepática. O cloranfenicol não é mais tóxico para os bebês do que para os adultos, desde que a dose seja reduzida em conformidade com isso. A baixa conjugação é

também uma razão pela qual a **morfina** (que é excretada principalmente como um glicuronídeo, [Cap. 42](#)) não é usada como analgésico nas dores do parto, uma vez que o fármaco transferido pela placenta tem meia-vida longa no recém-nascido e pode causar depressão respiratória prolongada.

A atividade das enzimas microsômicas hepáticas declina lentamente (e de forma muito variável) com a idade, e o volume de distribuição dos fármacos lipossolúveis aumenta, porque a proporção de gordura corporal passa a ser maior com o avançar da idade. O aumento da meia-vida do fármaco ansiolítico **diazepam** com o passar da idade ([Fig. 11.2](#)) é uma consequência disso. Alguns outros benzodiazepínicos e seus metabólitos ativos mostram aumentos ainda maiores na meia-vida relacionados com a idade. Como a meia-vida determina o tempo de acúmulo do fármaco ao longo de doses repetidas ([Cap. 10](#)), efeitos insidiosos, que se desenvolvem após dias ou semanas, podem ocorrer em idosos e ser erradamente atribuídos aos problemas de memória relacionados com a idade, e não ao acúmulo do fármaco. Ainda que a meia-vida média de um fármaco possa ser pouco afetada, há, muitas vezes, um aumento marcado na *variabilidade* da meia-vida entre indivíduos com o passar da idade (como na [Figura 11.2](#)). Isso é importante, porque uma população de idosos terá alguns indivíduos com taxas grandemente reduzidas de metabolismo de fármacos, ao passo que tais extremos não ocorrem com tanta frequência em populações de adultos jovens. Assim, as autoridades que regulamentam os fármacos geralmente exigem estudos em idosos como parte da avaliação de fármacos suscetíveis de serem usados nestes.

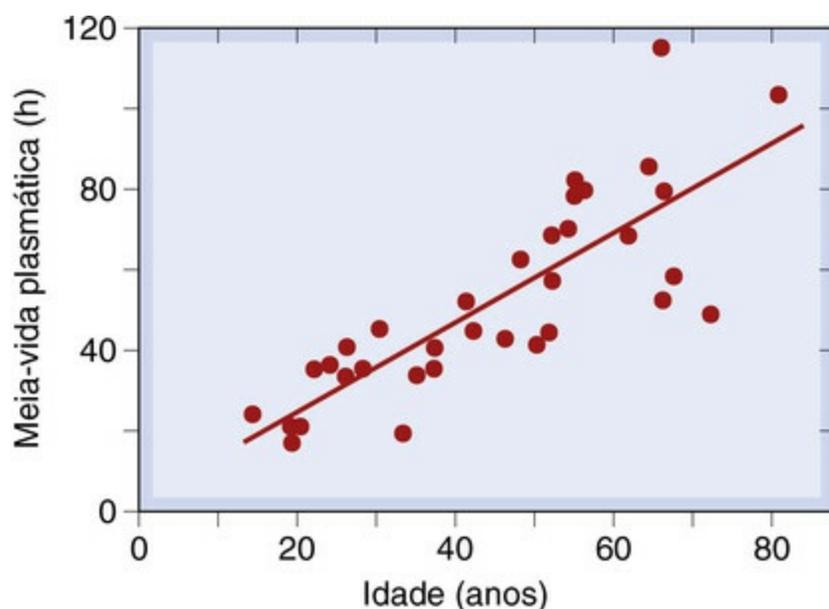


FIG. 11.2 Aumento do tempo de meia-vida plasmática para o diazepam, com a idade, em 33 indivíduos normais.

Note o aumento da variabilidade, assim como o aumento da meia-vida, com o envelhecimento. (De Klotz U et al. 1975 J Clin Invest 55, 347.)

Varição na sensibilidade a fármacos relacionada com a idade

A mesma concentração plasmática de um fármaco pode causar efeitos diferentes em

indivíduos jovens e idosos. Os benzodiazepínicos (Cap. 44) exemplificam isso, produzindo mais confusão e menos sedação em idosos que em indivíduos jovens; de modo similar, fármacos hipotensores (Cap. 22) causam hipotensão postural com maior frequência em idosos do que em pacientes adultos jovens.

Gravidez

A gravidez causa alterações fisiológicas que podem influenciar a distribuição de fármacos (Cap. 8) na mãe e no feto. A concentração plasmática materna de albumina é reduzida, influenciando a ligação de fármacos às proteínas. O débito cardíaco é aumentado, levando à elevação do fluxo sanguíneo renal e da TFG, e ao aumento da eliminação renal de fármacos. As moléculas lipofílicas atravessam rapidamente a barreira placentária, enquanto a transferência de fármacos hidrofóbicos é lenta, limitando a exposição do feto ao fármaco após uma dose materna única. A barreira placentária exclui alguns fármacos (p. ex., heparinas de baixo peso molecular; Cap. 24) de maneira tão efetiva, que eles podem ser administrados cronicamente à mãe sem causarem efeitos no feto. Contudo, os fármacos transferidos para o feto são eliminados mais lentamente do que da mãe. A atividade da maioria das enzimas metabolizadoras dos fármacos no fígado fetal é muito menor que no adulto. Além disso, o rim fetal não é uma via de eliminação eficiente, porque o fármaco eliminado dá entrada no líquido amniótico, o qual é engolido pelo feto. Para uma descrição mais completa, [Atkinson et al. \(2006\)](#).

Doença

Os fármacos terapêuticos são prescritos para pacientes, portanto os efeitos da doença sobre a resposta dos fármacos são muito importantes, especialmente das doenças dos principais órgãos responsáveis pelo metabolismo e excreção de fármacos (e seus metabólitos). Considerações detalhadas estão além do âmbito deste livro, e os leitores interessados devem consultar um texto clínico, como os capítulos sobre doença renal e hepática em [Atkinson et al. \(2006\)](#). A doença pode causar variações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Distúrbios comuns, tais como o comprometimento da função renal ou hepática, predispõem para a toxicidade por causarem efeitos inesperadamente intensos ou prolongados dos fármacos, como resultado do aumento da concentração do fármaco após uma dose “padrão”. A velocidade de absorção do fármaco é reduzida em condições que causem estase gástrica (p. ex., *enxaqueca*, *neuropatia diabética*) e pode ser incompleta em pacientes com má absorção em virtude de doença ileal ou pancreática ou de edema da mucosa ileal causado por insuficiência cardíaca ou síndrome nefrótica. A *síndrome nefrótica* (caracterizada por forte proteinúria, edema e uma concentração reduzida de albumina no plasma) altera a absorção do fármaco devido ao edema da mucosa intestinal; modifica a distribuição do fármaco através de alterações nas ligações à albumina plasmática; e causa insensibilidade aos diuréticos, como a **furosemida**, que atuam no mecanismo de transporte iônico na superfície luminal do epitélio tubular (Cap. 29), por meio da ligação do fármaco à albumina no fluido tubular. O *hipotireoidismo* está

associado ao aumento da sensibilidade a vários fármacos (p. ex., **petidina**), por motivos que são pouco compreendidos. A *hipotermia* (à qual pessoas idosas, em particular, são predispostas) reduz, de forma marcante, a depuração de muitos fármacos.

Outras doenças afetam a sensibilidade a fármacos por alterarem receptores ou mecanismos de transdução de sinal (**Cap. 3**). Incluem-se os seguintes exemplos:

- Doenças que influenciam receptores:

- *Miastenia gravis*, uma doença autoimune caracterizada pelo surgimento de anticorpos contra os receptores nicotínicos da acetilcolina (**Cap. 13**) e sensibilidade aumentada a agentes bloqueadores neuromusculares (p. ex., **vecurônio**) e a outros fármacos que possam influenciar a transmissão neuromuscular (p. ex., *antibióticos aminoglicosídeos*, **Cap. 51**).
- *Diabetes insípido nefrogênico associado ao cromossomo X*, caracterizado por receptores anômalos do hormônio antidiurético (HAD, vasopressina) (**Cap. 29**) e insensibilidade ao HAD.
- *Hipercolesterolemia familiar*, uma doença hereditária dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade (**Cap. 23**); a forma homozigótica é relativamente resistente ao tratamento com estatinas (que funcionam maioritariamente aumentando a expressão desses receptores), enquanto a forma heterozigótica, muito mais comum, responde bem às estatinas.
- Doenças que influenciam os mecanismos de transdução de sinal:
 - *Pseudo-hipoparatiroidismo*, com origem no comprometimento do acoplamento de receptores com a adenilil ciclase.
 - *Puberdade precoce familiar* e *hipertireoidismo* causados por adenomas funcionais da tireoide, que são provocados por mutações nos receptores acoplados a proteínas G que fazem com que estes permaneçam “ligados” mesmo na ausência dos hormônios que são seus agonistas naturais.

Interações entre fármacos

Muitos pacientes, especialmente os idosos, são tratados continuamente com um ou mais fármacos para doenças crônicas, como a hipertensão, insuficiência cardíaca, osteoartrite, dentre outras. Eventos agudos (p. ex., infecções, infarto agudo do miocárdio) são tratados com fármacos adicionais. O potencial para interações entre fármacos é, portanto, substancial, e estas são responsáveis por 5 a 20% das reações adversas aos fármacos. Estas podem ser graves (estima-se que aproximadamente 30% das reações adversas fatais a fármacos sejam consequência de interações entre fármacos). Os fármacos podem interagir também com entidades químicas em outros constituintes da dieta (p. ex., suco de toranja, que inibe a expressão do CYP3A4 no intestino) e fitoterápicos (tais como a erva-de-são-joão; **Cap. 47**). A administração de uma entidade química (A) pode alterar a ação de outra (B) por meio de um de dois mecanismos gerais:¹

1. Modificação do efeito farmacológico de B sem alterar sua concentração no líquido intersticial (interação farmacodinâmica).
2. Alteração da concentração de B em seu local de ação (interação farmacocinética), como descrito nos **Capítulos 8 e 9**.

Interação farmacodinâmica

A interação farmacodinâmica pode ocorrer de muitas maneiras diferentes (incluindo as discutidas em *Antagonismo dos fármacos* no **Capítulo 2**). Há muitos mecanismos e é provável que alguns exemplos de importância prática sejam mais úteis que as tentativas de classificá-los.

- Os antagonistas de receptores β -adrenérgicos diminuem a eficácia dos agonistas de receptores β -adrenérgicos, como o **salbut** (Cap. 14).
- Muitos diuréticos diminuem a concentração plasmática de K^+ (Cap. 29) e, assim, predispõem à toxicidade da **digoxina** e à toxicidade com os *fármacos antiarrítmicos do tipo III* (Cap. 21).
- A **sildenafil** inibe a isoforma da fosfodiesterase (tipo V) que inativa o GMPc (Caps. 20 e 35); conseqüentemente, ela potencializa os nitratos orgânicos, que ativam a guanilil ciclase, e pode causar hipotensão grave em pacientes que usam esses fármacos.
- Os *inibidores da monoamino-oxidase* aumentam a quantidade de norepinefrina armazenada nos terminais nervosos noradrenérgicos e interagem perigosamente com alguns fármacos, como a **efedrina** ou a **tiramina**, que liberam a norepinefrina armazenada. Isso pode ocorrer também com alimentos ricos em tiramina – sobretudo queijos fermentados, como o *Camembert* (Cap. 47).
- A **varfarina** compete com a vitamina K, impedindo a síntese hepática de vários fatores de coagulação (Cap. 24). Se a produção de vitamina K no intestino for inibida (p. ex., pelos antibióticos), a ação anticoagulante da varfarina é aumentada
- O risco de sangramento, especialmente do estômago, causado pela varfarina é aumentado pelos fármacos que causam hemorragia por mecanismos diferentes (p. ex., **ácido acetilsalicílico**, que inibe a biossíntese do tromboxano A_2 plaquetário, e que pode danificar o estômago; Cap. 26).
- As *sulfonamidas* impedem a síntese de ácido fólico pelas bactérias e outros microrganismos; a **trimetoprima** inibe sua redução à sua forma ativa de tetra-hidrofolato. Quando administrados em combinação, os fármacos têm ação sinérgica importante no tratamento da infecção por *Pneumocystis* (Caps. 53 e 54).
- *Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais* (AINEs; Cap. 26), como o **ibuprofeno** ou a **indometacina**, inibem a biossíntese de prostaglandinas, incluindo as prostaglandinas vasodilatadoras/natriuréticas renais (prostaglandina E_2 , prostaglandina I_2). Se administrados a pacientes recebendo tratamento para hipertensão, eles aumentam a pressão sanguínea. Se administrados a pacientes tratados com diuréticos para insuficiência cardíaca crônica, causam retenção de eletrólitos e água e, como tal, descompensação cardíaca.²
- Os antagonistas do receptor H_1 de histamina, como a **prometazina**, causam frequentemente sonolência como efeito adverso. É ainda mais problemático se esses fármacos forem ingeridos com álcool, o que pode levar a acidentes no trabalho ou no trânsito.

Interação farmacocinética

Todos os quatro principais processos que determinam a farmacocinética – absorção, distribuição, metabolismo e excreção – podem ser afetados por fármacos. Essas interações são abordadas nos [Capítulos 8 e 9](#).



Interações ente fármacos

- São muitas e variadas: se estiver em dúvida, procure anteriormente
 - As interações podem ser farmacodinâmicas ou farmacocinéticas
 - As interações farmacodinâmicas são frequentemente previsíveis a partir das ações dos fármacos interatuantes
 - As interações farmacocinéticas podem envolver efeitos na:
 - Absorção (Cap. 8)
 - Distribuição (p. ex., competição pela ligação a proteínas, Cap. 8)
 - Metabolismo hepático (indução ou inibição, Cap. 9)
 - Excreção renal (Cap. 9).

Variação genética na resposta a fármacos

Genética elementar relevante

Os *genes* são as unidades fundamentais da hereditariedade; eles consistem em sequências ordenadas de nucleotídeos (adenina, guanina, timina e citosina – A, G, T, C) localizadas em posições particulares em uma determinada fita de DNA. Os genes são convencionalmente abreviados do mesmo modo que a proteína que eles codificam, mas são escritos em caracteres itálicos; por exemplo, “*CYP2D6*” representa uma proteína, enquanto “*CYP2D6*” é o gene que a codifica. A maior parte do DNA celular está localizada nos cromossomos no núcleo da célula, mas uma pequena quantidade está presente nas mitocôndrias e é herdada da mãe (uma vez que o óvulo contribui com as mitocôndrias do gameta). O DNA é *transcrito* a um RNA mensageiro (RNAm) complementar, o qual é *traduzido* no retículo endoplasmático rugoso em uma sequência de aminoácidos. O peptídeo resultante sofre enrolamento e, muitas vezes, uma modificação pós-translacional para formar o produto proteico final. A sequência de DNA de um gene que codifica proteínas é conhecida como *éxon*. Os *íntrons* são sequências de DNA que interrompem o éxon; um íntron é transcrito para RNAm, mas essa sequência é removida da mensagem e não é traduzida em proteína. A velocidade de transcrição é controlada por regiões promotoras no DNA às quais a RNA polimerase se liga para iniciar a transcrição.

Mutações são alterações hereditárias na sequência de bases do DNA. Elas podem, ou não,³ resultar em uma alteração na sequência de aminoácidos da proteína codificada pelo gene. A maioria das alterações na estrutura proteica é deletéria e, como tal, o gene alterado desaparece nas gerações sucedâneas, como resultado da seleção natural. No entanto, algumas alterações podem conferir vantagens, pelo menos sob algumas circunstâncias ambientais. Um exemplo farmacogeneticamente relevante é o do gene ligado ao X para a *glicose-6-fosfato desidrogenase* (G6PD); a deficiência dessa enzima confere resistência parcial à malária (uma vantagem consideravelmente seletiva em regiões do mundo onde essa doença é comum), à custa da suscetibilidade à hemólise em resposta ao estresse oxidativo na forma de exposição a vários constituintes da dieta, incluindo alguns fármacos (p. ex., o fármaco antimalária **primaquina**; Cap. 54). Essa

ambiguidade faz com que o gene anormal seja preservado em gerações futuras, em uma frequência que depende do balanço das pressões seletivas no ambiente. Assim, a distribuição da deficiência de G6PD é similar à distribuição geográfica da malária. A situação na qual várias formas funcionalmente distintas de um gene são comuns em uma população é chamada de polimorfismo “balanceado” (balanceado porque a desvantagem, por exemplo, em um homocigoto, é balanceada por uma vantagem, por exemplo, em um heterocigoto).

Polimorfismos são sequências alternativas diferentes em um *locus* na fita de DNA (alelos) que persistem em uma população através de várias gerações. Eles surgem inicialmente devido a uma mutação, e são estáveis se forem não funcionais, ou desaparecem nas gerações subsequentes se forem desvantajosos (como geralmente é o caso). Contudo, se as pressões seletivas prevalentes no ambiente forem favoráveis, levando a uma vantagem seletiva, um polimorfismo pode aumentar em frequência ao longo de gerações sucessivas. Agora que os genes podem ser prontamente sequenciados, tornou-se evidente que os *polimorfismos de nucleotídeo único* (do inglês, *single nucleotide polymorphisms*, SNPs, variações na sequência do DNA que ocorrem quando um único nucleotídeo é alterado na sequência do genoma) são muito comuns. Eles podem envolver a substituição de um nucleotídeo por outro (em geral, a substituição de C por T) ou a deleção ou inserção de um nucleotídeo. Inserções e deleções resultam em “alteração na estrutura” (*frameshift*) da tradução; por exemplo, após uma inserção, o primeiro elemento do próximo tripleto no código torna-se o segundo e todas as bases subsequentes são alteradas para uma posição “para a direita”. O resultado pode ser a perda da síntese da proteína, síntese de proteína anômala ou velocidade anormal de síntese proteica.

Os SNPs ocorrem a cada 100 a 300 bases ao longo dos três bilhões de bases do genoma humano. Aproximadamente 2/3 dos SNPs envolvem a substituição de C por T. Os SNPs podem ocorrer em regiões codificantes (genes) e não codificantes do genoma. Um único SNP pode ser um importante determinante de doença – por exemplo, uma variante genética comum decorrente de um SNP em um dos fatores de coagulação, conhecida como fator V Leiden, é a forma mais comum de trombofilia hereditária (Cap. 24). Isso confere um risco aumentado de trombose venosa em resposta a fatores ambientais, tais como a imobilização prolongada, mas pode ter sido uma vantagem em ancestrais com maior risco de hemorragia do que de trombose. Alternativamente, a predisposição à doença pode depender da combinação de vários SNPs em um gene ou próximo a ele. Tais combinações são conhecidas como *haplótipos* e são herdadas de cada um dos pais.

Distúrbios farmacocinéticos de gene único

Quando uma mutação compromete profundamente a função gênica, poderá resultar em um “distúrbio de gene único”, que é herdado de modo mendeliano. Isso foi reconhecido para o albinismo (os albinos são deficientes em uma enzima necessária à síntese do pigmento marrom melanina) e em outros “erros inatos do metabolismo”, no início do século XX, por Archibald Garrod, um médico britânico que iniciou o estudo da genética bioquímica. A investigação desse grande grupo de doenças individualmente raras

contribuiu de forma assinalável para nossa compreensão sobre a patologia molecular – da qual um exemplo é a hipercolesterolemia familiar e o mecanismo de ação das estatinas (Cap. 23).

Deficiência em colinesterase plasmática

Nos anos 1950, Walter Kalow descobriu que a sensibilidade ao **suxametônio** é decorrente de uma variação genética na velocidade do metabolismo do fármaco como resultado de um traço autossômico recessivo mendeliano. Esse fármaco bloqueador neuromuscular de ação curta é amplamente utilizado em anestesia e, em geral, é rapidamente hidrolisado pela colinesterase plasmática (Cap. 13). Em torno de 1 em cada 3.000 indivíduos é incapaz de inativar rapidamente o suxametônio, e experimenta bloqueio neuromuscular prolongado se tratado com ele; isso ocorre porque um gene recessivo origina um tipo anormal de colinesterase plasmática. A enzima anormal tem um padrão modificado de especificidade para substratos e inibidores. É detectada por um teste sanguíneo que mede o efeito do inibidor **dibucaína**, que inibe menos a enzima anormal que a enzima normal. Os heterozigotos hidrolisam o suxametônio a uma taxa mais ou menos normal, mas sua colinesterase plasmática apresenta sensibilidade reduzida à dibucaína, intermédia entre a de indivíduos normais e homozigotos. Apenas os homozigotos expressam a doença: eles aparentam ser completamente saudáveis, a menos que sejam expostos ao suxametônio (ou, presumivelmente, a químicos intimamente relacionados), mas apresentam paralisia prolongada se expostos a uma dose que causaria bloqueio neuromuscular durante apenas alguns minutos em uma pessoa saudável.⁴ Existem outras razões pelas quais as respostas ao suxametônio podem ser anormais em um determinado paciente, das quais a *hipertermia maligna* (Cap. 13), uma reação adversa a fármacos idiossincrática determinada geneticamente e envolvendo o receptor de rianodina (Cap. 4), é um exemplo notável. É importante testar membros da família que possam ser afetados, mas o distúrbio é tão raro que, atualmente, é impraticável rastreá-lo de forma rotineira antes do uso terapêutico do suxametônio.

Porfíria aguda intermitente

As *porfirias* hepáticas são distúrbios farmacogenéticos prototípicos nos quais os pacientes podem ser sintomáticos mesmo quando não expostos a um fármaco, mas em que muitos fármacos podem provocar um agravamento grave do curso da doença. São distúrbios hereditários envolvendo a via bioquímica de biossíntese do heme da porfirina. A *porfíria aguda intermitente* é a forma menos incomum e mais severa. É autossômica dominante e é decorrente de uma entre muitas mutações possíveis do gene que codifica a *porfobilinogênio desaminase* (PBGD), uma enzima-chave na biossíntese do heme nos precursores de glóbulos vermelhos, em hepatócitos e outras células. Todas essas mutações reduzem a atividade dessa enzima, e as características clínicas são causadas pelo resultante acúmulo dos precursores do heme, incluindo as porfirinas. Há uma forte inter-relação com o ambiente através da exposição a fármacos, hormônios e outros químicos. O uso de sedativos, anticonvulsivantes ou outros fármacos em pacientes com

porfiria não diagnosticada pode ser letal, embora a maioria dos pacientes se recupere completamente com um tratamento de suporte apropriado.⁵ Muitos fármacos, especialmente (mas não exclusivamente) aqueles que induzem as enzimas CYP (p. ex., barbitúricos, **griseofulvina**, **carbamazepina**, estrogênios; [Cap. 9](#)), podem precipitar crises agudas em indivíduos suscetíveis. As porfirinas são sintetizadas a partir do ácido δ -aminolevulínico (ALA), que é formado pela ALA sintase no fígado. Essa enzima é induzida por fármacos como os barbitúricos, conduzindo a um aumento da produção do ALA e, portanto, a um maior acúmulo de porfirina. Como mencionado anteriormente, o traço genético é herdado como autossômico dominante, mas a manifestação da doença é aproximadamente cinco vezes mais comum em mulheres que em homens, porque as flutuações hormonais precipitam as crises agudas.

Deficiência de acetilação de fármacos

Ambos os exemplos considerados até agora são doenças incomuns. Contudo, nos anos 1960, Price-Evans demonstrou que a taxa de acetilação de fármacos variava em diferentes populações como resultado de um polimorfismo balanceado. A [Figura 11.3](#) compara a distribuição aproximadamente gaussiana das concentrações plasmáticas atingidas 3 horas após a administração de uma dose de **salicilato** com a distribuição bimodal das concentrações plasmáticas após uma dose de **isoniazida**. A concentração de isoniazida foi $< 20 \mu\text{mol/l}$ em cerca de metade da população e, nesse grupo, a moda foi de aproximadamente $9 \mu\text{mol/l}$. Na outra metade da população (concentração plasmática $> 20 \mu\text{mol/l}$), a moda foi de aproximadamente $30 \mu\text{mol/l}$. A eliminação da isoniazida depende principalmente da acetilação, catalisada por uma enzima acetiltransferase ([Cap. 9](#)). As populações brancas contêm, de modo grosseiro, igual número de “acetiladores rápidos” e “acetiladores lentos”. A característica de acetilação rápida ou lenta é controlada por um único gene recessivo associado à baixa atividade da acetiltransferase hepática. Outros grupos étnicos apresentam proporções diferentes de acetiladores rápidos e lentos. A isoniazida causa duas formas distintas de toxicidade. Uma é a neuropatia periférica, que é produzida pela própria isoniazida e é mais comum em acetiladores lentos. A outra é a hepatotoxicidade, causada pelo metabólito acetilado e mais comum em acetiladores rápidos, pelo menos em algumas populações. Assim, essa variação genética produz alteração qualitativa no padrão de toxicidade causado pelo fármaco em diferentes populações.

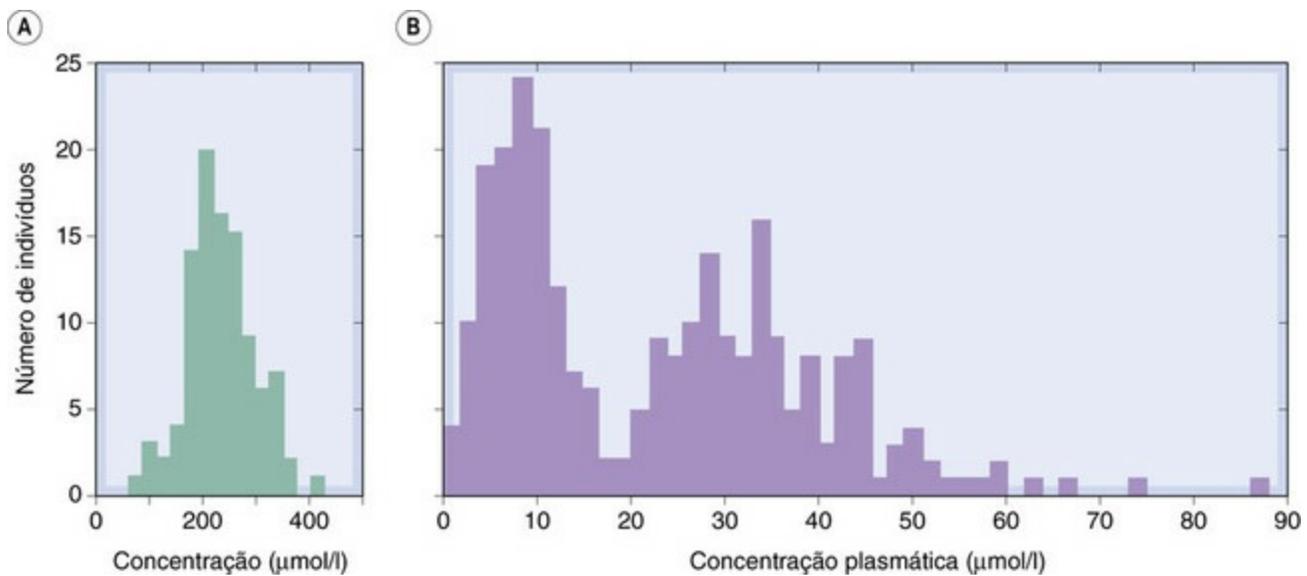


FIG. 11.3 Distribuição das concentrações plasmáticas individuais de dois fármacos em humanos. **[A]** Concentração plasmática de salicilato 3 horas após dose oral de salicilato de sódio. **[B]** Concentração plasmática de isoniazida 6 horas após dose oral. Note a distribuição normal de valores para o salicilato, comparada com a distribuição bimodal da isoniazida. (Painel [A] de Evans DA, Clarke CA 1961 Br Med Bull 17, 234–280; painel [B] de Price-Evans DA 1963 Am J Med 3, 639.)

A acetiltransferase é também importante no metabolismo de outros fármacos, incluindo a **hidralazina** (Cap. 22), **procainamida** (Cap. 21), **dapsona** e várias outras sulfonamidas (Cap. 51), e a condição do acetilador influencia o *lúpus* induzido por fármacos (uma anomalia autoimune que afeta muitos órgãos, incluindo pele, articulações e rins), causado por alguns desses agentes. No entanto, nem a fenotipagem (por medição da cinética de transformação do fármaco) nem a genotipagem para acetiltransferase encontrou visibilidade na prática clínica de rotina, provavelmente porque esses fármacos são relativamente pouco utilizados e há diversos tratamentos alternativos disponíveis que são geralmente preferidos.

Ototoxicidade por aminoglicosídeos

Nos exemplos anteriores, variações em genes cromossômicos provocam variações na resposta a fármacos. A suscetibilidade aumentada à perda de audição causada por antibióticos aminoglicosídeos (Cap. 51) é, em algumas famílias, herdada de maneira bastante diferente, nomeadamente de maneira exclusiva através da mãe a todos os seus filhos. Esse é o padrão esperado de um gene mitocondrial e, de fato, a mutação predisponente mais comum é a *m.1555A>G*, uma mutação no DNA mitocondrial. Essa mutação é responsável por 30 a 60% da ototoxicidade por aminoglicosídeos na China, onde o uso desses fármacos é comum. Os aminoglicosídeos atuam por ligação aos ribossomos bacterianos (Cap. 51), que partilham propriedades com os ribossomos mitocondriais humanos (acredita-se que as mitocôndrias tenham evoluído a partir de bactérias simbióticas); os aminoglicosídeos causam ototoxicidade em todos os indivíduos expostos a altas doses. A mutação *m.1555A>G* torna os ribossomos mitocondriais ainda mais semelhantes aos seus homólogos bacterianos, aumentando a afinidade com que o fármaco permanece ligado aos ribossomos nas células ciliares da cóclea durante vários meses após uma única dose em indivíduos suscetíveis. O rastreamento dessa variante

pode ser adequado em crianças com probabilidade de necessitarem de tratamento com aminoglicosídeos (Bitner-Glindzicz & Rahman, 2007).

Fármacos terapêuticos e testes farmacogenômicos clinicamente disponíveis

Embora se tenha antecipado que uma das primeiras aplicações do sequenciamento do genoma humano seriam testes clínicos para prever a capacidade de resposta a fármacos, o seu desenvolvimento tem sido atrasado por várias barreiras científicas, comerciais, políticas e educacionais (Flockhart *et al.*, 2009). O reembolso de fármacos caros, fornecidos pelo Estado ou por seguros de saúde, depende cada vez mais de evidências de custo-benefício. Os novos testes precisam melhorar comprovadamente nossa atual capacidade de prescrever de forma efetiva, e devem levar a uma mudança bem definida na prescrição, tal como a utilização de um fármaco diferente ou de um regime de dosagem distinto. Até agora, a evidência que fundamenta qualquer teste farmacogenético é menos convincente que o ideal de um teste controlado randomizado de uma estratégia de prescrição farmacogenomicamente informada *versus* a melhor prática atual, mas vários dos testes mencionados adiante vêm sendo cada vez mais utilizados na prática clínica. Eles incluem testes de (a) variantes de diferentes antígenos leucocitários humanos (HLAs) que têm sido fortemente associados a suscetibilidades a algumas reações nocivas a fármacos, qualitativamente distintas e graves; (b) genes que controlam aspectos do metabolismo de fármacos; e (c) genes que codificam alvos farmacológicos. Para um fármaco (**varfarina**), um teste combina informação genética sobre o metabolismo com informação sobre seu alvo. A suscetibilidade genética dos cães da raça Collie aos efeitos neurotóxicos da **ivermectina** mencionados no [Capítulo 8](#) é importante em medicina veterinária. Ela resulta de uma variante da glicoproteína P que altera as propriedades da barreira hematoencefálica de cães de ancestralidade Collie e, no futuro, os genes que codificam proteínas que influenciam a distribuição de fármacos no homem podem também ser território fértil para novos testes.

Metodologia: mutações na linha germinativa são transmitidas à geração seguinte, em que estão presentes em todas as células; na prática, os testes para tais mutações na linha germinativa são geralmente efetuados em amostras de sangue venoso que contêm DNA cromossômico e mitocondrial nos leucócitos. As mutações nas células somáticas estão subjacentes à patogênese de alguns tumores ([Cap. 5](#)), e a presença ou ausência de tais mutações orienta a seleção de fármacos. Os testes genômicos são realizados no DNA de amostras do tumor obtidas cirurgicamente. Os testes propriamente ditos envolvem amplificação da(s) sequência(s) relevante(s) e métodos de biologia molecular, frequentemente utilizando tecnologia de *chip* para identificar os vários polimorfismos.

Testes do gene HLA

Abacavir e HLAB*5701

▼ O **abacavir** (Cap. 52) é um inibidor da transcriptase reversa que é altamente efetivo no tratamento da infecção por HIV. Seu uso tem sido limitado devido à ocorrência de graves *rashes* cutâneos. A suscetibilidade a esse efeito adverso está intimamente relacionada com a variante *HLA-B*5701* do antígeno leucocitário humano (HLA), e o teste para essa variante é amplamente utilizado e apoiado por ensaios clínicos prospectivos; Figura 11.4 (Lai-Goldman & Faruki, 2008).

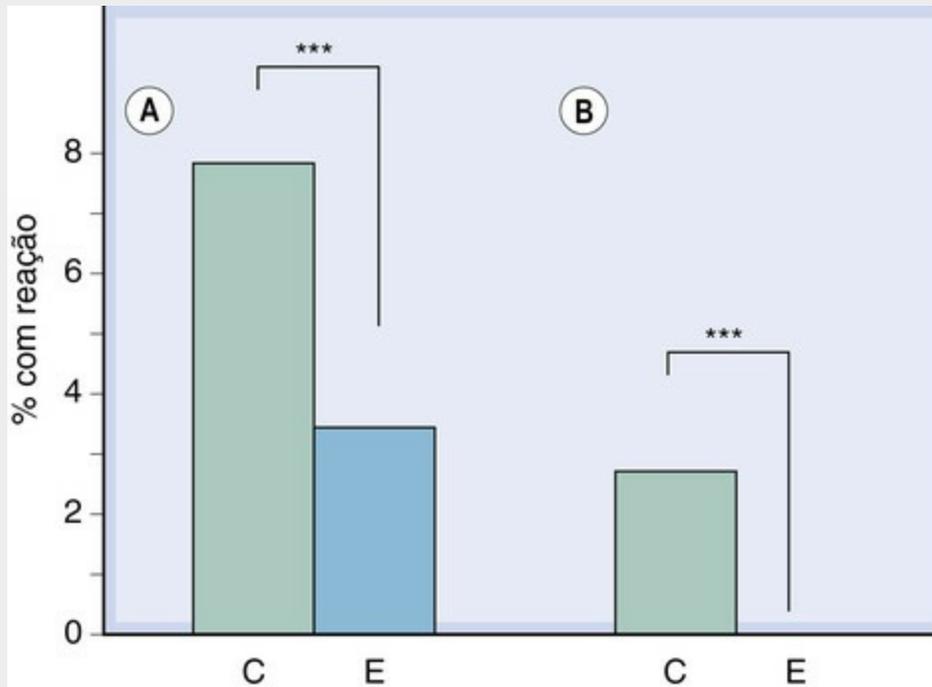


FIG. 11.4 A incidência de hipersensibilidade ao abacavir é reduzida pelo rastreamento farmacogenético.

No estudo PREDICT-1 (Mallal *et al.*, 2008), os pacientes foram randomizados para tratamento-padrão (grupo-controle, C) ou rastreamento farmacogenético prospectivo (grupo experimental, E). Todos os indivíduos do grupo-controle foram tratados com abacavir, mas apenas aqueles do grupo experimental que eram *HLA-B*5701* negativos foram tratados com abacavir. Houve dois resultados predefinidos: reações de hipersensibilidade clinicamente suspeitas [A] e reações clinicamente suspeitas que foram imunologicamente confirmadas por um teste de adesivo positivo [B]. Ambos os resultados favoreceram o grupo experimental ($P < 0,0001$). (Figura redesenhada de Hughes AR *et al.* 2008 *Pharmacogenet J* 8, 365–374.)

Anticonvulsivantes e *HLA-B*1502*

▼ A **carbamazepina** (Cap. 45) também pode causar *rashes* graves (potencialmente fatais), incluindo *síndrome de Stevens-Johnson* (na qual um *rash* multiforme com bolhas e outras lesões se estende para o trato gastrointestinal) e *necrólise epidérmica tóxica* (na qual a camada externa da pele se destaca da derme como se tivesse sido escaldada). Estas se encontram associadas a um alelo HLA particular, o *HLA-B*1502*, que ocorre quase exclusivamente em pessoas com ancestralidade asiática (Man *et al.*, 2007); a FDA recomenda que os pacientes chineses sejam rastreados quanto a esse alelo antes de iniciarem o tratamento. As pessoas que desenvolvem tal reação à carbamazepina podem desenvolver um problema similar se tratadas com **fenitoína**, e o mesmo alelo

tem sido igualmente associado a reações de hipersensibilidade a esse fármaco.

Clozapina e *HLA-DQB1*0201*

▼ A **clozapina** é um fármaco antipsicótico de eficácia única, com um padrão de efeitos adversos diferente do dos fármacos antipsicóticos clássicos (Cap. 46); seu uso é limitado pela agranulocitose, que ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes tratados. Isso foi associado ao *HLA-DQB1*0201*, mas, até o momento, os estudos são pequenos e a especificidade e sensibilidade dos testes permanecem por ser estabelecidas.



Farmacogenética e farmacogenômica

- Vários distúrbios hereditários influenciam as respostas a fármacos, incluindo:
 - A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, um distúrbio ligado ao sexo, no qual os homens afetados (ou as raras mulheres homocigóticas) sofrem hemólise se expostos a vários químicos, incluindo o antimalárico **primaquina**
 - Deficiência de colinesterase plasmática, um distúrbio autossômico recessivo que confere sensibilidade ao bloqueador neuromuscular **suxametônio**
 - Porfíria intermitente aguda, uma doença autossômica dominante mais grave em mulheres, e na qual fármacos ou hormônios sexuais endógenos que induzem as enzimas CYP precipitam graves crises
 - Deficiência do acetilador de fármacos, um polimorfismo balanceado
 - Suscetibilidade aumentada à ototoxicidade por aminoglicosídeos, que é conferida por uma mutação no DNA mitocondrial.
- Esses distúrbios farmacogenéticos demonstram que as respostas aos fármacos podem ser determinadas geneticamente nos indivíduos
- Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphisms*) e as combinações de SNPs (haplótipos) em genes que codificam as proteínas envolvidas na distribuição ou ação de fármacos são comuns e permitem prever a resposta aos mesmos. Os testes farmacogenômicos sanguíneos ou em tecidos removidos cirurgicamente estabeleceram associações entre várias dessas variantes e a resposta individual a fármacos, e vários desses testes estão disponíveis para uso clínico, embora sua função na individualização do tratamento farmacológico esteja ainda sendo estabelecida
- Tais testes estão disponíveis para:
 - Diversas variantes do HLA que preveem a toxicidade do **abacavir**, da **carbamazepina** e da **clozapina**
 - Genes para várias enzimas metabolizadoras de fármacos, incluindo a CYP2D6 e a CYP2C9, e a tiopurina-S-metiltransferase (TPMT)
 - Mutações na linha germinativa e somáticas nos receptores do fator de crescimento que preveem a capacidade de resposta a tratamentos antitumorais, incluindo **imatinibe** e **trastuzumabe**.

Testes gênicos relacionados com o metabolismo de fármacos

Tiopurinas e TPMT

▼ As tiopurinas (**tioguanina**, **mercaptopurina** e seu pró-fármaco **azatioprina**; [Cap. 56](#)) têm sido usadas nos últimos 50 anos no tratamento de leucemias, incluindo a leucemia linfoblástica aguda (LLA, que representa aproximadamente 1/5 de todas as malignidades da infância) e, mais recentemente, para causar imunossupressão; por exemplo, no tratamento da doença inflamatória intestinal. Todos esses fármacos causam toxicidade na medula óssea e fígado, e são destoxificados pela tiopurina-S-metiltransferase (TPMT), que está presente em células sanguíneas, assim como pela xantina oxidase. Existem grandes variações hereditárias na atividade da TPMT, com uma distribuição de frequência trimodal ([Weinshilboum & Sladek, 1980](#)); uma baixa atividade da TPMT no sangue associa-se a elevadas concentrações de nucleotídeos 6-tioguanina (TGN) ativos no sangue e com toxicidade da medula óssea; enquanto a elevada atividade da TPMT se associa a concentrações menores de TGN e eficácia reduzida. Antes de iniciar o tratamento com esses agentes, é recomendada a fenotipagem (através de um teste sanguíneo para a atividade da TPMT) ou a genotipagem dos alelos *TPMT* *TPMT*3A*, *TPMT*3C* e *TPMT*2*. Mesmo com tal teste, é necessária cuidadosa monitoração da contagem de leucócitos devido aos fatores de suscetibilidade ambiental (p. ex., interação medicamentosa com o **alopurinol** via inibição da xantina oxidase).

5-Fluoruracila (5-FU) e DPYD

▼ A 5-FU ([Cap. 56](#), [Fig. 56.6](#)) é extensivamente usada no tratamento de tumores sólidos, mas tem eficácia variável e toxicidade mucocutânea imprevisível. É destoxificada pela di-hidropirimidina desidrogenase (DPYD), que contém múltiplas variantes genéticas funcionais clinicamente identificáveis. A informação genética atualmente disponível não é altamente sensível nem específica, mas a FDA recomenda que esse fármaco não seja administrado a pacientes com deficiência de DPYD.

Tamoxifeno e CYP2D6

▼ O **tamoxifeno** ([Caps. 35](#) e [56](#)) é metabolizado a um antagonista de estrogênio, o endoxifeno, pela CYP2D6, uma enzima sujeita à acentuada variação polimórfica; vários pequenos estudos de associação têm sugerido uma ligação entre o genótipo *CYP2D6* e a eficácia. Estão disponíveis testes de genotipagem para o *CYP2D6*, mas esperam-se resultados genéticos de ensaios comparativos de maior escala envolvendo tamoxifeno *versus* inibidores da aromatase. O tratamento com outros substratos da CYP2D6 – por exemplo, a **tetrabenazina**, usada no tratamento da doença de Huntington ([Cap. 40](#)) –

também pode ser influenciado pelo conhecimento do genótipo *CYP2D6*: a FDA recomenda que não seja prescrita, aos pacientes metabolizadores *CYP2D6* lentos, a dosagem de mais que 50 mg diária, devido ao risco de depressão grave.

Irinotecano e UGT1A1*28

▼ O **irinotecano**, um inibidor da topoisomerase I (Cap. 56), apresenta acentuada atividade contra neoplasias colorretais e de pulmão em uma minoria de pacientes, mas sua toxicidade (diarreia e depressão da medula óssea) pode ser grave. Ele atua através de um metabólito ativo (SN-38) que é destoxificado por glicuronidação pela UDP-glicuronil-transferase (UGT; Cap. 9, Fig. 9.3). É comum essa enzima apresentar-se com atividade reduzida, originando a condição benigna hereditária de hiperbilirrubinemia conhecida como *síndrome de Gilbert*, na qual a bilirrubina não conjugada se acumula no plasma. O teste genético para UGT1A1 encontra-se clinicamente disponível e prevê a farmacocinética do irinotecano e os resultados clínicos. Contudo, a melhor maneira de usar a informação proveniente desse teste é ainda incerta.

Testes genéticos relacionados com alvos farmacológicos

Trastuzumabe e HER2

▼ O **trastuzumabe** (“Herceptin”; Cap. 56) é um anticorpo monoclonal que antagoniza o fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*), por ligação a um de seus receptores (receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 – HER2), que pode ocorrer no tecido tumoral como resultado de uma mutação somática. É usado em pacientes com câncer de mama, cujo tecido tumoral sobre-expressa esse receptor. Outros pacientes não se beneficiam dele.

Dasatinibe, imatinibe e BCR-ABL1

▼ O **dasatinibe** é um inibidor de tirosina quinase usado em malignidades hematológicas caracterizadas pela presença de um cromossomo Philadelphia, denominada leucemia mieloide crônica (LMC), e alguns adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). O cromossomo Philadelphia resulta de um defeito de translocação quando partes de dois cromossomos (9 e 22) trocam de lugar; parte de uma “região *breakpoint cluster*” (BCR) no cromossomo 22 se liga à região “Abelson-1” (ABL) do cromossomo 9. Uma mutação (T315I) no BCR/ABL confere resistência ao efeito inibidor do dasatinibe, e pacientes com essa variante não se beneficiam desse fármaco. Também estão sendo avaliados testes farmacológicos para o **imatinibe** (Cap. 56), outro inibidor de tirosina quinase usado em pacientes com LMC e outros distúrbios mielodisplásicos associados a rearranjos no gene para o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas ou para o BCR/ABL.

Testes genéticos combinados (metabolismo e alvo)

Varfarina e genotipagem CYP2C9 + VKORC1

▼ A **varfarina** é, por excelência, um fármaco cuja posologia deve ser individualizada. Isso é feito determinando-se o INR (*international normalised ratio* – índice normalizado internacional), uma medida do seu efeito na coagulação sanguínea (Cap. 24), mas continuam sendo comuns eventos trombóticos, apesar do tratamento (falta de eficácia) e efeitos adversos graves (em geral, hemorragias). A varfarina é o fármaco mais amplamente utilizado para o qual têm sido propostos testes farmacogenéticos, com base em um estudo que demonstra que os resultados se associam a polimorfismos em seu alvo-chave, a vitamina K epóxido redutase (VKOR; Fig. 24.5), e na CYP2C9, envolvida em seu metabolismo. A Figura 11.5 mostra os efeitos do haplótipo VKOR e do genótipo CYP2C9 na dose média de varfarina necessária para atingir o INR terapêutico. Têm sido propostos algoritmos de posologia com base nos resultados de testes para polimorfismos desses genes (Schwarz *et al.*, 2008). Um ensaio clínico randomizado favoreceu esta estratégia para o início de tratamento *versus* uma abordagem com uma dose inicial padrão, mas os testes genéticos não melhoraram um algoritmo para iniciação da dose com base em outras variáveis clínicas (Zineh *et al.*, 2013).

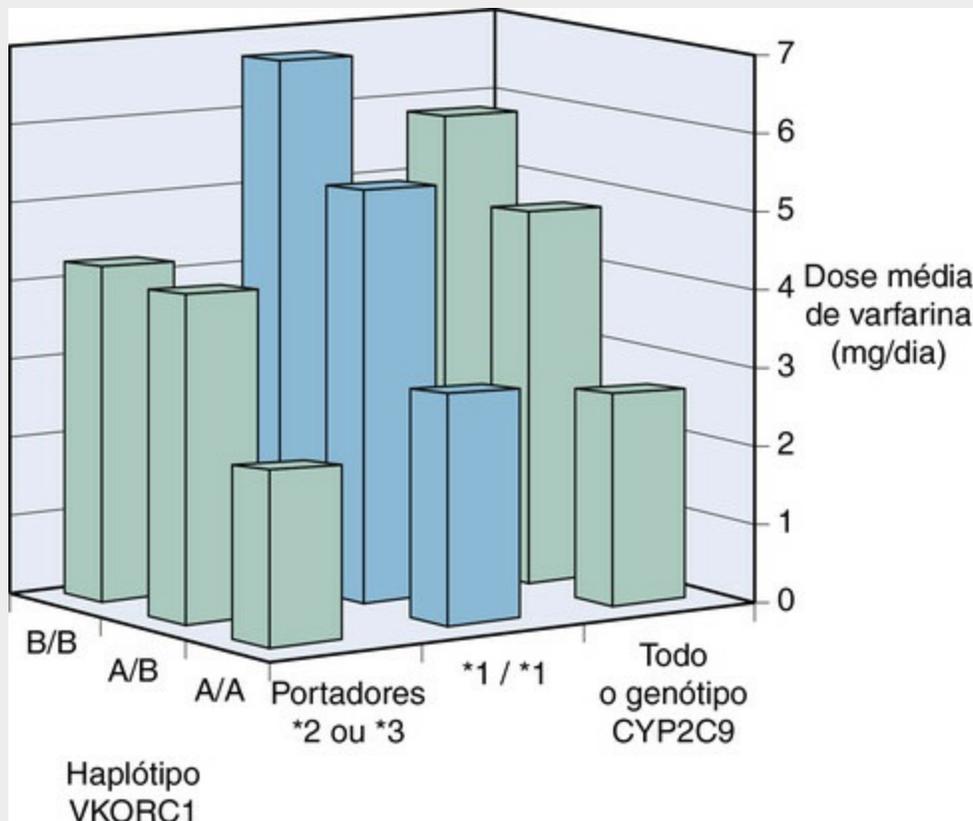


FIG. 11.5 Efeito do haplótipo *VKOR* e do genótipo *CYP2C9* na dose de varfarina. Uma série de 186 pacientes em tratamento prolongado com varfarina que já tinham sido estudados para *CYP2C9* foi estudada retrospectivamente para variantes genéticas de *VKOR* (Rieder *et al.*, 2005). O haplótipo *VKOR*, assim como o genótipo *CYP2C9*, influenciou a dose média de varfarina (que havia sido ajustada para atingir o INR terapêutico). A, haplótipos 1 e 2; B, haplótipos 7, 8 e 9. A/A, A/B e B/B representam combinações de haplótipos. *1/*1 representa homocigotos *CYP2C9* tipo selvagem; *2 e *3 representam variantes *CYP2C9*. (Figura redesenhada de Beitelshes AL, McLeod HL 2006 Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. TIPS 27, 498–502.)

Conclusões

Estudos com gêmeos, assim como vários distúrbios de gene único bem documentados (incluindo as anomalias cromossômicas mendelianas – autossômicas recessivas, dominantes ou ligadas ao sexo – e anomalias mitocondriais herdadas da mãe), provam o conceito de que a suscetibilidade aos efeitos adversos de fármacos pode ser geneticamente determinada. Os testes farmacogenômicos oferecem a possibilidade de uma terapêutica “personalizada” mais precisa para vários fármacos e distúrbios. Esse é um campo de intensa atividade de investigação, rápido progresso e elevadas expectativas, mas continua sendo um desafio provar que esses testes acrescentam algo às presentes boas práticas e melhoram os resultados.

Referências e leitura complementar

Leitura adicional

Carmichael, D. J.S. Handling of drugs in kidney disease. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.P., et al, eds. *Oxford*

Textbook of Clinical Nephrology. third ed. Oxford: Oxford University Press; 2005:2599–2618. (*Princípios e prática do ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal*)

Davis, J. C., Furstenthal, L., Desai, A. A., et al. The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009; 8:279–286. (*Argumenta que as principais barreiras aos testes genômicos, anteriormente científicas, são cada vez mais econômicas*)

Flockhart, D. A., Skaar, T., Berlin, D. S., et al. Clinically available pharmacogenomics tests. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86:109–113.

Hertz, D. L., McLeod, H. L., Irvin, W. J. Tamoxifen and CYP2D6: a contradiction of data. *The Oncologist* May. 2012; 1:620–630.

Pavlos, R., Mallal, S., Phillips, E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2012; 13:1285–1306.

Phillips, E. J., Mallal, S. A. HLA-B*1502 Screening and toxic effects of carbamazepine. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:672.

Wang, L., McLeod, H. L., Weinshilboum, R. M. Genomics and drug response. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1144–1153.

Weng, L. M., Zhang, L., Peng, Y., Huang, R. S. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics.* 2013; 14:315–324.

Zineh, I., Huang, S.-M. Biomarkers in drug development and regulation: a paradigm for clinical implementation of personalized medicine. *Biomark. Med.* 2011; 5:705–713.

Referências

Atkinson, A. J., Jr., Abernethie, D. R., Daniels, C. E., et al. *Principles of Clinical Pharmacology*, second ed. San Diego: Academic Press; 2006. (*Inclui relatos detalhados de aspectos clínicos, incluindo efeitos das doenças renal e hepática na farmacocinética, efeitos da idade e na terapia farmacológica em gestantes e lactantes*)

Bitner-Glindzicz, M., Rahman, S. Ototoxicity caused by aminoglycosides is severe and permanent in genetically susceptible people. *BMJ.* 2007; 335:784–785.

Cooper, R. S., Kaufman, J. S., Ward, R. Race and genomics. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:1166–1170. (*Análise acadêmica e adequadamente cética*)

Lai-Goldman, M., Faruki, H. Abacavir hypersensitivity: a model system for pharmacogenetic test adoption. *Genet. Med.* 2008; 10:874–878.

Maitland, M. L., Vasisht, K., Ratain, M. J. TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy? *TIPS.* 2006; 27:432–437. (*Revisa relações gene/fármaco-fenótipo da 6-MP, irinotecano e 5-FU*)

Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:568–579.

Man, C. B., Kwan, P., Baum, L., et al. Association between HLA-B*1502 allele and anti-epileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007; 48:1015–1018.

Rieder, M. J., Reiner, A. P., Gage, B. F., et al. Effect of VKORC1 haplotype on transcriptional regulation and warfarin dose.

N. Engl. J. Med. 2005; 352:2285–2293.

Schwarz, U. I., Ritchie, M. D., Bradford, Y., et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:999–1008.

Shah, R. R., Shah, D. R. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 74:SI698–SI721.

Teml, A., Schaeffeler, E., Schwab, M. Pretreatment determination of TPMT – state of the art in clinical practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65:219–221. [and related articles]. (*Introduz uma questão dedicada ao impacto de polimorfismos TPMT no uso de tiopurinas na prática clínica*)

Wadman, M., Drug targeting: is race enough? *Nature* 2005; 435:1008–1009 (No!)

Weinshilboum, R. M., Sladek, S. L. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am. J. Hum. Genet.* 1980; 32:651–662.

Wood, A. J.J. Racial differences in response to drugs – pointers to genetic differences. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:1393–1396.

Zineh, I., Pacanowski, M., Woodcock, J. Pharmacogenetics and coumarins dosing – recalibrating expectations. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:2273–2275. (*Discute os resultados de três ensaios controlados randomizados, publicados quanto ao mesmo assunto, que abordavam questões relacionadas com resultados diferentes*)

¹Deve ser mencionada uma terceira categoria de interações farmacêuticas, na qual os fármacos interagem *in vitro*, de forma que um ou ambos sejam inativados. Não estão envolvidos princípios farmacológicos, apenas químicos. Um exemplo é o da formação de um complexo entre o **tiopental** e o **suxametônio**, os quais não devem ser misturados na mesma seringa. A **heparina** é fortemente carregada e, assim, interage com muitos fármacos básicos; é, por vezes, utilizada para manter vias intravenosas ou cânulas abertas e pode inativar fármacos básicos se estes forem injetados sem lavar primeiramente a via com solução salina.

²A interação com diuréticos pode envolver uma interação farmacocinética além do efeito farmacodinâmico aqui descrito, porque os AINEs competem com ácidos fracos, incluindo diuréticos, pela secreção tubular renal; [Cap. 9](#).

³O código genético é “redundante”, ou seja, cada aminoácido é codificado por mais que um triplete de nucleotídeos. Se uma mutação resulta em uma alteração de base que leva a um triplete que codifica o mesmo aminoácido que o original, não há alteração na proteína e, conseqüentemente, não há modificação na função – uma mutação “silenciosa”. Tais mutações não são vantajosas nem desvantajosas; assim, não serão eliminadas pela seleção natural nem irão se acumular na população à custa do gene do tipo selvagem.

⁴Um homem de meia idade, aparentemente saudável, foi consultado por um dos autores ao longo de vários meses devido à hipertensão; foi igualmente visto por um psiquiatra devido à depressão. Não melhorou com o tratamento e foi submetido à terapia eletroconvulsiva (ECT). Usou-se suxametônio para evitar lesões causadas pelas convulsões; isso geralmente resulta em uma paralisia de curta duração, mas este pobre homem recuperou a consciência uns 2 dias depois, quando se encontrava em processo de desmame da ventilação artificial em uma unidade de cuidados intensivos. Análises subseqüentes mostraram que ele era homocigoto para uma forma ineficaz de colinesterase plasmática.

⁵A esperança de vida, obtida a partir de registros locais de pacientes com porfiria diagnosticados retrospectivamente em grandes grupos familiares na Escandinávia, era normal até ao advento e uso generalizado de barbitúricos e outros fármacos sedativos e anticonvulsivantes no século XX, altura em que ocorreu uma queda. Existe uma longa e útil lista de fármacos a serem evitados no *British National Formulary*, juntamente com o aviso de que fármacos que não estejam na lista podem não ser necessariamente seguros em tais pacientes.

SEÇÃO 2

Mediadores químicos

ESBOÇO

Capítulo 12: Mediadores químicos e o sistema nervoso autônomo

Capítulo 13: Transmissão colinérgica

Capítulo 14: Transmissão noradrenérgica

Capítulo 15: 5-Hidroxitriptamina e a farmacologia da enxaqueca

Capítulo 16: Purinas

Capítulo 17: Hormônios locais 1: histaminas e lipídeos biologicamente ativos

Capítulo 18: Hormônios locais 2: peptídeos e proteínas

Capítulo 19: Canabinoides

Capítulo 20: Óxido nítrico e mediadores relacionados

Mediadores químicos e o sistema nervoso autônomo

Considerações gerais

A rede de sinais químicos, juntamente com os receptores associados, por meio da qual as células do organismo se comunicam umas com as outras, oferece muitos alvos para a ação de fármacos e sempre tem sido um dos focos de atenção dos farmacologistas. O foco deste capítulo é a transmissão química no sistema nervoso autônomo periférico e as diversas maneiras pelas quais o processo pode ser modificado farmacologicamente, embora os mecanismos descritos também operem no sistema nervoso central. Além da neurotransmissão, também discutiremos brevemente processos menos claramente definidos e coletivamente denominados neuromodulação, através da qual muitos mediadores e fármacos exercem controle sobre a função do sistema nervoso. A relativa simplicidade anatômica e fisiológica do sistema nervoso periférico tornou-o um campo de provas para muitas descobertas importantes sobre transmissão química, e os mesmos princípios gerais aplicam-se ao sistema nervoso central ([Cap. 37](#)). Para maior detalhamento, consultar [Robertson \(2004\)](#), [Burnstock \(2009\)](#) e [Iversen *et al.* \(2009\)](#).

Aspectos históricos

▼ Os primeiros estudos realizados com o sistema nervoso periférico foram fundamentais para a compreensão e classificação de muitos tipos importantes de ação farmacológica; por isso, vale a pena contar um pouco dessa história. [Bacq \(1975\)](#) e [Valenstein \(2005\)](#) fornecem descrições excelentes.

A fisiologia experimental estabeleceu-se como forma de abordagem para a compreensão da função dos organismos vivos em meados do século XIX. O sistema nervoso periférico, e particularmente o sistema nervoso autônomo, receberam muita atenção. O fato de que a estimulação elétrica dos nervos era capaz de produzir grande variedade de efeitos fisiológicos – desde palidez cutânea até parada cardíaca – representou um verdadeiro desafio para a compreensão, em especial quanto ao modo pelo qual o sinal passava do nervo para o tecido efetuator. Em 1877, Du Bois-Reymond foi o primeiro a expor os possíveis mecanismos envolvidos: “Dentre os processos naturais conhecidos capazes de transmitir a excitação, apenas dois, na minha opinião,

são dignos de nota – ou existe no limite da substância contrátil uma secreção estimuladora... ou o fenômeno é de natureza elétrica”. De modo geral, houve uma preferência pelo segundo ponto de vista. Em 1869, foi demonstrado que uma substância exógena, a **muscarina**, era capaz de imitar os efeitos da estimulação do nervo vago, e que a **atropina** era capaz de inibir as ações tanto da muscarina quanto da estimulação do nervo. Em 1905, Langley demonstrou o mesmo processo utilizando **nicotina** e **curare** na junção neuromuscular. A maioria dos fisiologistas interpretou esses fenômenos como sendo o resultado, respectivamente, da estimulação e da inibição de terminações nervosas, e não como evidências da transmissão química. Como consequência, a sugestão de T. R. Elliott, feita em 1904, de que a **epinefrina** (**adrenalina**) era capaz de agir como um transmissor químico, mediando as ações do sistema nervoso simpático, foi recebida com frieza; até que Langley, professor de fisiologia em Cambridge, e uma figura eminente da época, sugeriu, 1 ano depois, que a transmissão para o músculo esquelético envolvia a secreção de uma substância relacionada com a nicotina pelas terminações nervosas.

Uma das observações-chave feitas por Elliott foi de que a degeneração das terminações nervosas simpáticas não abolia a sensibilidade das preparações de músculo liso à epinefrina (conforme previa a teoria elétrica), mas, na realidade, a acentuava. A hipótese de transmissão química foi testada diretamente em 1907 por Dixon, que tentou mostrar que a estimulação do nervo vago fazia com que o coração de um cão liberasse para o sangue uma substância capaz de inibir outro coração. O experimento fracassou, e um clima de ceticismo prevaleceu.

Foi somente em 1921, na Alemanha, que Loewi mostrou que a estimulação do tronco vagossimpático conectado ao coração isolado e canulado de uma rã era capaz de provocar a liberação, na cânula, de uma substância (*Vagusstoff*) que, caso fosse transferida do primeiro coração para o segundo, inibia o segundo coração. Esse é um experimento clássico e muito citado que revelou ser de difícil reprodução, até mesmo para Loewi. Em um registro autobiográfico, Loewi conta-nos que a ideia da transmissão química surgiu em uma discussão travada em 1903, mas que o modo de testá-la experimentalmente somente lhe ocorreu após uma noite, em 1920, quando sonhou com o experimento apropriado. Ele fez algumas anotações sobre esse importante sonho no meio da noite, mas, pela manhã, não conseguiu ler o que ele mesmo havia escrito. O sonho gentilmente retornou na noite seguinte e, para não correr riscos, Loewi foi para o laboratório às 3 h da madrugada e realizou o experimento com sucesso. O experimento de Loewi pode ser (e foi) criticado por diversas razões (poderia, por exemplo, ter sido o potássio, e não um neurotransmissor, que estava agindo sobre o coração receptor), mas vários experimentos posteriores provaram que ele estava certo. Suas descobertas podem ser resumidas do seguinte modo:

- A estimulação do vago provocava o surgimento, no perfusato do coração de rã, de uma substância capaz de produzir, no segundo coração, um efeito inibitório que se assemelhava à estimulação vagal.
- A estimulação do sistema nervoso simpático provocava o surgimento de uma

substância capaz de acelerar o segundo coração. Por meio de medidas de fluorescência, Loewi concluiu, posteriormente, que essa substância era a epinefrina.

- A atropina impedia a ação inibidora do vago sobre o coração, mas não impedia a liberação da *Vagusstoff*. Portanto, a atropina impedia os efeitos, e não a liberação do transmissor.
- Quando a *Vagusstoff* era incubada com um triturado de músculo cardíaco, tornava-se inativa. Sabe-se hoje que esse efeito é decorrente da destruição enzimática da acetilcolina pela colinesterase.
- A **fisostigmina**, que potencializava o efeito da estimulação do vago sobre o coração, impedia a destruição da *Vagusstoff* pelo músculo cardíaco, fornecendo evidência de que a potencialização era resultante da inibição da colinesterase, que geralmente destrói a substância transmissora, a acetilcolina.

Alguns anos mais tarde, no início da década de 1930, Dale mostrou de maneira convincente que a acetilcolina também era a substância transmissora que agia na junção neuromuscular do músculo estriado e nos gânglios autônomos. Uma das chaves para o sucesso de Dale estava no uso de bioensaios altamente sensíveis, em especial com o músculo dorsal de sanguessuga, para medir a liberação de acetilcolina. A transmissão química nas terminações nervosas simpáticas foi demonstrada aproximadamente na mesma época que a transmissão colinérgica e por métodos muito semelhantes. Cannon e seus colaboradores, em Harvard, foram os primeiros a demonstrar de forma inequívoca o fenômeno da transmissão química nas terminações nervosas simpáticas. Por meio de experimentos *in vivo*, eles demonstraram que tecidos que se tornavam supersensíveis à epinefrina como resultado de desnervação simpática prévia respondiam, após algum tempo, ao transmissor liberado pela estimulação de nervos simpáticos de outras partes do corpo. A identidade química do transmissor, que se apresentava tentadoramente semelhante à epinefrina, mas não era idêntico a ela, causou confusão durante muitos anos; até que, em 1946, von Euler mostrou que se tratava de seu derivado não metilado, a **norepinefrina (noradrenalina)**.

O Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo, por longo tempo, ocupou a posição central na farmacologia da transmissão química.

Bases anatômicas e fisiológicas

O sistema nervoso autônomo (Robertson, 2004) é composto de três divisões anatômicas principais: a *simpática*, a *parassimpática* e o sistema nervoso *entérico*. Os sistemas simpático e parassimpático (Fig. 12.1) estabelecem um vínculo entre o sistema nervoso central e os órgãos periféricos. O sistema nervoso entérico compreende os plexos nervosos intrínsecos do trato gastrointestinal, que estão intimamente interconectados com os sistemas simpático e parassimpático.

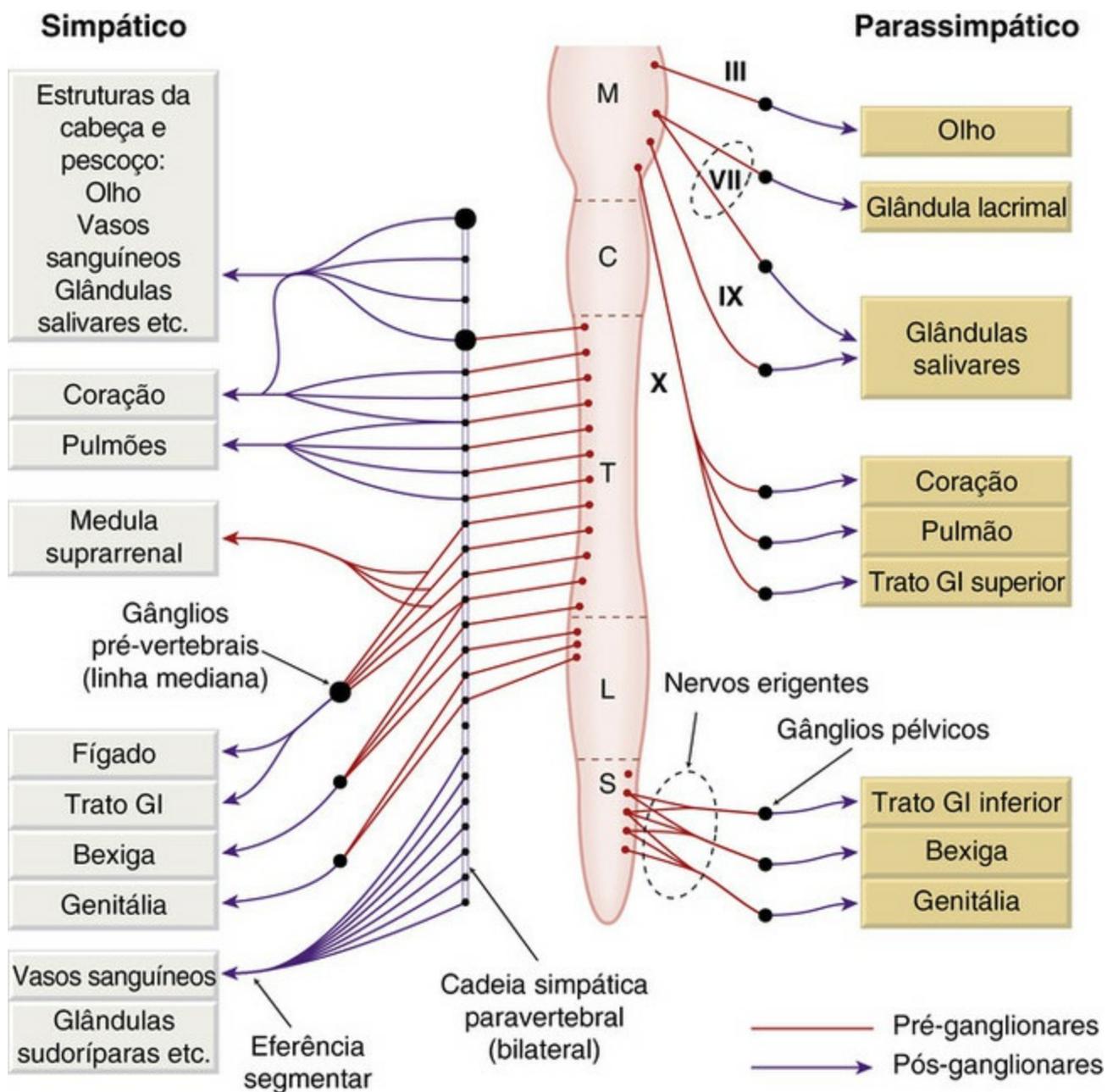


FIG. 12.1 Esquema básico do sistema nervoso autônomo de mamíferos. C, cervical; GI, gastrointestinal; L, lombar; S, sacral; T, torácico.

O sistema nervoso autônomo conduz todas as informações provenientes do sistema nervoso central para o restante do organismo, exceto para a inervação motora dos músculos esqueléticos. O sistema nervoso entérico dispõe de recursos integrativos suficientes que possibilitam o seu funcionamento de modo independente do sistema nervoso central; no entanto, os sistemas simpático e parassimpático são agentes do sistema nervoso central e não são capazes de funcionar sem ele. O sistema nervoso autônomo está em grande parte fora da influência do controle voluntário. Os principais processos que ele regula, em maior ou menor extensão, são:

- A contração e o relaxamento da musculatura lisa de vasos e vísceras.
- Todas as secreções exócrinas e algumas endócrinas.
- Os batimentos cardíacos.
- O metabolismo energético, particularmente no fígado e nos músculos esqueléticos.

Certo grau de controle autônomo também afeta muitos outros sistemas, que incluem os rins, o sistema imunológico e o sistema somatossensorial. A via eferente autônoma

consiste em dois neurônios dispostos em série, enquanto, no sistema motor somático, um único neurônio motor conecta o sistema nervoso central à fibra muscular esquelética (Fig. 12.2). Os dois neurônios da via autônoma são conhecidos, respectivamente, como *pré-ganglionar* e *pós-ganglionar*. No sistema nervoso simpático, as sinapses estão localizadas em *gânglios autônomos*, que se localizam fora do sistema nervoso central e contêm as terminações nervosas das fibras pré-ganglionares e os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares. Nas vias parassimpáticas, as células pós-ganglionares são encontradas principalmente nos órgãos-alvo, e gânglios parassimpáticos isolados (p. ex., gânglio ciliar) são encontrados apenas na cabeça e no pescoço.

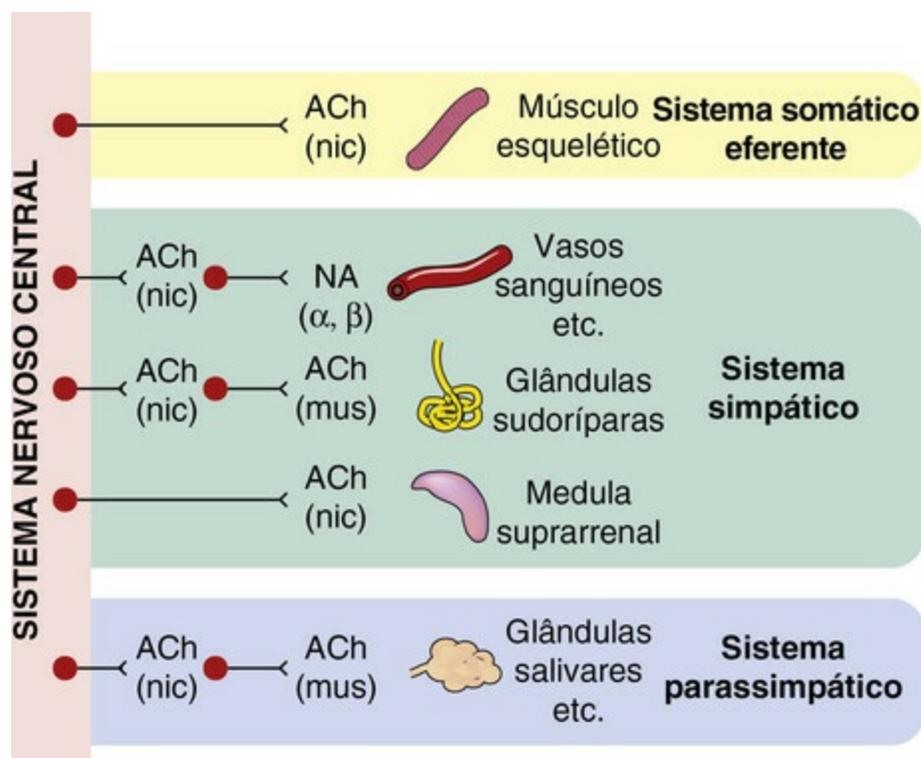


FIG. 12.2 Acetilcolina e norepinefrina como transmissores no sistema nervoso periférico. Estão indicados os dois tipos principais de receptor para a acetilcolina (ACh), o nicotínico (nic) e o muscarínico (mus) (Cap. 13) e dois tipos de receptores adrenérgicos, α e β (Cap. 14). NE, norepinefrina (noradrenalina).

Os corpos celulares dos neurônios simpáticos pré-ganglionares localizam-se no *cornu lateral* da substância cinzenta dos segmentos torácicos e lombares da medula espinhal, e as fibras deixam a medula espinhal em nervos espinhais como *emergência simpático-toracolombar*. As fibras pré-ganglionares fazem sinapse nas *cadeias paravertebrais* de gânglios simpáticos, localizadas em ambos os lados da coluna vertebral. Esses gânglios contêm os corpos celulares dos neurônios simpáticos pós-ganglionares, cujos axônios se reúnem no nervo espinhal. Muitas das fibras simpáticas pós-ganglionares alcançam seus destinos periféricos por meio de ramos dos nervos espinhais. Outras, cujos destinos são as vísceras abdominais e pélvicas, têm seus corpos celulares em um grupo de *gânglios pré-vertebrais* desprovidos de par e localizados na cavidade abdominal. A única exceção a essa estrutura formada por dois neurônios é a inervação da medula da glândula suprarrenal. As células secretoras de catecolaminas da medula suprarrenal são, na

realidade, neurônios simpáticos pós-ganglionares modificados, e os nervos que inervam a glândula são equivalentes às fibras pré-ganglionares.

Os nervos parassimpáticos emergem de duas regiões diferentes do sistema nervoso central. A *emergência craniana* consiste em fibras pré-ganglionares de certos nervos cranianos, ou seja, do *nervo oculomotor* (que transporta fibras parassimpáticas destinadas aos olhos), dos *nervos facial* e *glossofaríngeo* (que transportam fibras para as glândulas salivares e para a nasofaringe) e do *nervo vago* (que transporta fibras para as vísceras torácicas e abdominais). Os gânglios encontram-se espalhados e em íntima relação com os órgãos-alvo; os neurônios pós-ganglionares são muito curtos quando comparados aos do sistema simpático. As fibras parassimpáticas cujos destinos são as vísceras abdominais e pélvicas saem da medula espinhal como *emergência sacral*. Trata-se de um feixe de nervos conhecido como *nervos eretores* (porque sua estimulação provoca ereção genital – um fato de certa importância para os responsáveis pela inseminação artificial do gado). Essas fibras fazem sinapse em um grupo de *gânglios pélvicos* dispersos, de onde as fibras pós-ganglionares curtas saem e rumam para tecidos-alvo como a bexiga, o reto e os órgãos genitais. Os gânglios pélvicos transportam tanto fibras simpáticas quanto parassimpáticas, e as duas divisões não são anatomicamente distintas nessa região.

O sistema nervoso entérico (revisto por [Goyal & Hirano, 1996](#)) consiste em neurônios cujos corpos celulares estão localizados nos plexos intramurais da parede do intestino. Estima-se que haja mais células nesse sistema que na medula espinhal, e, em termos funcionais, tais células não se encaixam de forma simples na classificação simpático/parassimpático. Os nervos provenientes dos sistemas simpático e parassimpático terminam em neurônios entéricos e também seguem diretamente para músculos lisos, glândulas e vasos sanguíneos. Alguns neurônios entéricos atuam como mecanorreceptores ou quimiorreceptores, constituindo vias reflexas locais capazes de controlar a função gastrointestinal sem estímulos externos. O sistema nervoso entérico é farmacologicamente mais complexo que os sistemas simpático e parassimpático, e envolve muitos neuropeptídeos e outros transmissores (como 5-hidroxitriptamina, óxido nítrico e ATP; [Cap. 30](#)).

Em alguns locais (p. ex., no músculo liso visceral do intestino e da bexiga, e no coração), os sistemas simpático e parassimpático produzem efeitos opostos; há, contudo, outros locais em que apenas uma divisão do sistema autônomo opera. As *glândulas sudoríparas* e a maioria dos *vasos sanguíneos*, por exemplo, têm apenas inervação simpática; ao passo que o *músculo ciliar* do olho tem apenas inervação parassimpática. A *musculatura lisa dos brônquios* tem apenas inervação parassimpática (constritora) (embora seu tônus seja altamente sensível à epinefrina circulante – que provavelmente age inibindo a inervação constritora, e não diretamente sobre o músculo liso). As *artérias de resistência* ([Cap. 22](#)) têm inervação simpática vasoconstritora, mas não apresentam inervação parassimpática; em vez disso, o tônus constritor é contrabalançado por uma liberação basal de óxido nítrico proveniente das células endoteliais ([Cap. 20](#)). Existem outros exemplos, como as *glândulas salivares*, em que os dois sistemas produzem efeitos semelhantes, e não opostos.

Assim, é um erro considerar os sistemas simpático e parassimpático simplesmente

como oponentes fisiológicos. Cada um cumpre sua própria função fisiológica e pode estar mais ou menos ativo em determinado órgão ou tecido de acordo com a necessidade do momento. Cannon enfatizou de modo apropriado o papel geral do sistema simpático no desencadeamento de reações de “luta ou fuga” em situações de emergência; no entanto, tais situações são raras para a maioria dos animais. No dia a dia, o sistema nervoso autônomo age de modo contínuo, controlando funções locais específicas como, por exemplo, o ajuste do organismo às mudanças de postura, ao exercício ou à temperatura ambiente (Jänig & McLachlan, 1992). O conceito popular sobre a existência de um *continuum* entre o estado extremo de “repouso e digestão” (parassimpático ativo e simpático inativo) e o estado extremo de luta ou fuga de uma situação de emergência (simpático ativo e parassimpático inativo) é uma supersimplificação, embora seja uma maneira geralmente confiável para o estudante memorizar.

A Tabela 12.1 lista algumas das respostas autonômicas mais importantes que ocorrem nos humanos.

Tabela 12.1
Principais efeitos do sistema nervoso autônomo

Órgão	Efeito simpático	Tipo de receptor adrenérgico ^a	Efeito parassimpático	Tipo de receptor colinérgico
Coração				
Nó sinusal	Frequência ↑	β_1	Frequência ↓	M ₂
Músculo atrial	Força ↑	β_1	Força ↓	M ₂
Nó atrioventricular	Automatismo ↑	β_1	Velocidade de condução ↓ Bloqueio atrioventricular	M ₂ M ₂
Músculo ventricular	Automatismo ↑ Força ↑	β_1	Nenhum efeito	M ₂
Vasos sanguíneos				
ARTERÍOLAS				
Coronárias	Constrição	α	Nenhum efeito	–
Músculos	Dilatação	β_2	Nenhum efeito	–
Vísceras, pele, cérebro	Constrição	α	Nenhum efeito	–
Tecido erétil	Constrição	α	Dilatação	M ₃ ^b
Glândulas salivares	Constrição	α	Dilatação	M ₃ ^b
VEIAS	Constrição	α	Nenhum efeito	–
	Dilatação	β_2	Nenhum efeito	–
Vísceras				

BRÔNQUIOS

Musculatura lisa	Sem inervação simpática; há, no entanto, dilatação por efeito da epinefrina (adrenalina) circulante	β_2	Constricção	M_3
Glândulas	Nenhum efeito	–	Secreção	M_3
TRATO GASTROINTESTINAL				
Musculatura lisa	Motilidade ↓	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Motilidade ↑	M_3
Esfíncteres	Constricção	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Dilatação	M_3
Glândulas	Nenhum efeito	–	Secreção	M_3
			Secreção de ácido gástrico	M_1
BEXIGA	Relaxamento	β_2	Contração	M_3
	Constricção do esfíncter	α_1	Relaxamento do esfíncter	M_3
ÚTERO				
Grávido	Contração	α	Variável	–
Não grávido	Relaxamento	β_2		
ÓRGÃOS SEXUAIS MASCULINOS	Ejaculação	α	Ereção	M_3^b
Olho				
Pupila	Dilatação	α	Constricção	M_3
Músculo ciliar	Relaxamento (leve)	β	Contração	M_3
Pele				
Glândulas sudoríparas	Secreção (principalmente colinérgica via receptores M_3)	–	Nenhum efeito	–
Músculos piloerectores	Piloereção	α	Nenhum efeito	–
Glândulas salivares	Secreção	α, β	Secreção	M_3
Glândulas lacrimais	Nenhum efeito	–	Secreção	M_3
Rim	Secreção de renina	β_1	Nenhum efeito	–
Fígado	Glicogenólise Gliconeogênese	α, β_2	Nenhum	–
Tecido adiposo ^c	Lipólise Termogênese	β_3	Nenhum	–
Ilhotas pancreáticas ^c	↓ Secreção de insulina	α_2	Nenhum	–

^aOs tipos de receptores adrenérgicos e colinérgicos mostrados são descritos mais completamente nos [Capítulos 13 e 14](#). Transmissores químicos diferentes da acetilcolina e norepinefrina contribuem para muitas dessas respostas ([Tabela 12.2](#)).

^bOs efeitos vasodilatadores dos receptores M_3 resultam da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais ([Cap. 20](#)).

^cSem enervação direta. Efeito mediado pela epinefrina circulante liberada pela medula da suprarrenal.

Transmissores no sistema nervoso autônomo

Os dois principais neurotransmissores que operam no sistema autônomo são a **acetilcolina** e a **norepinefrina**, cujos locais de ação são mostrados de modo esquemático na [Figura 12.2](#). Esse esquema também mostra o tipo de receptor pós-sináptico com o qual os transmissores interagem em diferentes locais (discutido com mais detalhes nos [Capítulos 13 e 14](#)). Algumas regras gerais são as seguintes:

- Todas as fibras nervosas autonômicas que deixam o sistema nervoso central liberam acetilcolina, que age nos *receptores nicotínicos* (embora, nos gânglios autônomos, uma pequena parte da estimulação seja resultante da ativação de *receptores muscarínicos*; [Cap. 13](#)).



Anatomia básica e fisiologia do sistema nervoso autônomo

Anatomia

- O sistema nervoso autônomo é composto de três divisões: *simpática*, *parassimpática* e *entérica*.
 - O padrão básico (dois neurônios) dos sistemas simpático e parassimpático consiste em um neurônio *pré-ganglionar* com o corpo celular no sistema nervoso central (SNC) e um neurônio *pós-ganglionar* com seu corpo celular em um gânglio autônomo.
 - O sistema parassimpático está conectado ao SNC por meio da:
 - Emergência em nervos cranianos (III, VII, IX, X)
 - Emergência sacral.
- Os gânglios parassimpáticos geralmente estão próximos do órgão-alvo ou em seu interior.
- A emergência simpática deixa o SNC por raízes espinhais torácicas e lombares. Os gânglios simpáticos formam duas cadeias paravertebrais, e há também gânglios na linha média do corpo.
- O sistema nervoso entérico consiste em neurônios situados nos plexos intramurais do trato gastrointestinal. Ele recebe estímulos dos sistemas simpático e parassimpático, mas é capaz de agir isoladamente, controlando as funções motoras e secretórias do intestino.

Fisiologia

- O sistema autônomo controla a musculatura lisa (visceral e vascular), as secreções exócrinas (e algumas endócrinas), a frequência e a força de contração cardíacas, e certos processos metabólicos (p. ex., a utilização da glicose).
- Os sistemas simpático e parassimpático têm ações antagônicas em algumas situações (p. ex., no controle da frequência cardíaca e sobre a musculatura lisa gastrointestinal), mas não em outras (p. ex., sobre as glândulas salivares e o músculo ciliar).
- A atividade simpática aumenta durante o estresse (resposta de “luta ou fuga”),

enquanto a atividade parassimpática predomina durante a saciedade e o repouso. Sob condições normais, ou seja, quando o organismo não está em situações extremas, ambos os sistemas exercem um controle fisiológico contínuo sobre órgãos específicos.

- Todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares liberam acetilcolina, que age nos receptores muscarínicos.
- Todas as fibras simpáticas pós-ganglionares (com uma exceção importante) liberam norepinefrina, que pode agir sobre *receptores α* ou *β -adrenérgicos* (Cap. 14). A única exceção consiste na inervação simpática das glândulas sudoríparas, em que a transmissão resulta da ação da acetilcolina sobre receptores muscarínicos. Em algumas espécies, mas não em humanos, a vasodilatação no músculo esquelético é produzida por fibras nervosas simpáticas colinérgicas.

A acetilcolina e a norepinefrina são os transmissores autonômicos de maior destaque e são fundamentais para a compreensão da farmacologia autonômica. Contudo, muitos outros mediadores químicos também são liberados pelos neurônios autonômicos (págs. 149-151), e sua importância funcional está se tornando cada vez mais clara.

Alguns princípios gerais da transmissão química

Os processos básicos da transmissão química – a liberação de mediadores e sua interação com os receptores situados nas células-alvo – são descritos nos [Capítulos 4 e 3](#), respectivamente. Neste capítulo, estudaremos algumas características gerais da transmissão química de particular relevância para a farmacologia. Muitos desses princípios aplicam-se também ao sistema nervoso central e são retomados no [Capítulo 37](#).

Princípio de Dale

▼ Em seu enunciado moderno, o princípio de Dale, exposto em 1934, afirma que: “Um neurônio maduro libera o mesmo transmissor (ou transmissores) em todas as suas sinapses.” Dale considerava improvável que um único neurônio pudesse armazenar e liberar diferentes transmissores em terminações nervosas diferentes, e seu ponto de vista foi corroborado por evidências fisiológicas e neuroquímicas. Sabe-se agora, no entanto, que há situações nas quais diferentes transmissores são liberados de diferentes terminações do mesmo neurônio. Além disso, a maioria dos neurônios libera mais de um transmissor (seção Cotransmissão, pág. 149) e pode mudar seu repertório de transmissores como, por exemplo, durante o desenvolvimento ou em resposta a uma lesão. Adicionalmente ([Fig. 4.12](#)), o equilíbrio do coquetel de mediadores liberado por uma terminação nervosa pode variar em função das condições do estímulo e em resposta a moduladores pré-sinápticos. O princípio de Dale foi elaborado, é claro, muito antes da descoberta dessas complexidades, e é

provável que agora ele já tenha perdido sua utilidade, embora os puristas pareçam curiosamente relutantes em abandoná-lo.



Transmissores do sistema nervoso autônomo

- Os principais transmissores são a **acetilcolina** (ACh) e a **norepinefrina**.
- Os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos, e a transmissão nos gânglios ocorre através dos receptores nicotínicos da ACh (embora os receptores muscarínicos da ACh também estejam presentes em células pós-ganglionares).
- Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares são colinérgicos, atuando nos receptores muscarínicos de órgãos-alvo.
- Os neurônios simpáticos pós-ganglionares são, fundamentalmente, noradrenérgicos, embora alguns sejam colinérgicos (p. ex., glândulas sudoríparas).
- Outros transmissores, além da norepinefrina e acetilcolina (transmissores NANC), também são abundantes no sistema nervoso autônomo. Os principais são o óxido nítrico e o peptídeo vasoativo intestinal (parassimpático), o ATP e o neuropeptídeo Y (simpático). Há também a participação de outros mediadores, tais como 5-hidroxitriptamina, GABA e dopamina.
- A cotransmissão é um fenômeno geral.

Supersensibilidade por desnervação

Principalmente com base no trabalho de Cannon sobre o sistema simpático, sabe-se que, quando um nervo é seccionado e suas terminações degeneram, a estrutura por ele inervada torna-se supersensível à substância transmissora liberada pelas terminações. Dessa maneira, o músculo esquelético, que geralmente responde à acetilcolina injetada apenas quando uma dose grande é administrada diretamente no sangue arterial, responderá, após a desnervação, contraindo-se a quantidades muito menores. Outros órgãos, como as glândulas salivares e os vasos sanguíneos, mostram uma supersensibilidade semelhante à da acetilcolina e à da norepinefrina quando os nervos pós-ganglionares degeneram, e há evidências de que vias do sistema nervoso central se comportam da mesma maneira.

▼ Vários mecanismos contribuem para a supersensibilidade por desnervação, e a extensão e o mecanismo do fenômeno variam de órgão para órgão. Os seguintes mecanismos já foram registrados ([Luis e Noel, 2009](#)):

- *Proliferação de receptores*. É particularmente acentuada no músculo esquelético, no qual o número de receptores para a acetilcolina aumenta 20 vezes ou mais após a desnervação; os receptores, geralmente localizados na região da placa terminal das fibras ([Cap.13](#)), espalham-se sobre toda a superfície. Em outros sistemas, o aumento

do número de receptores é muito menor, ou até mesmo completamente ausente.

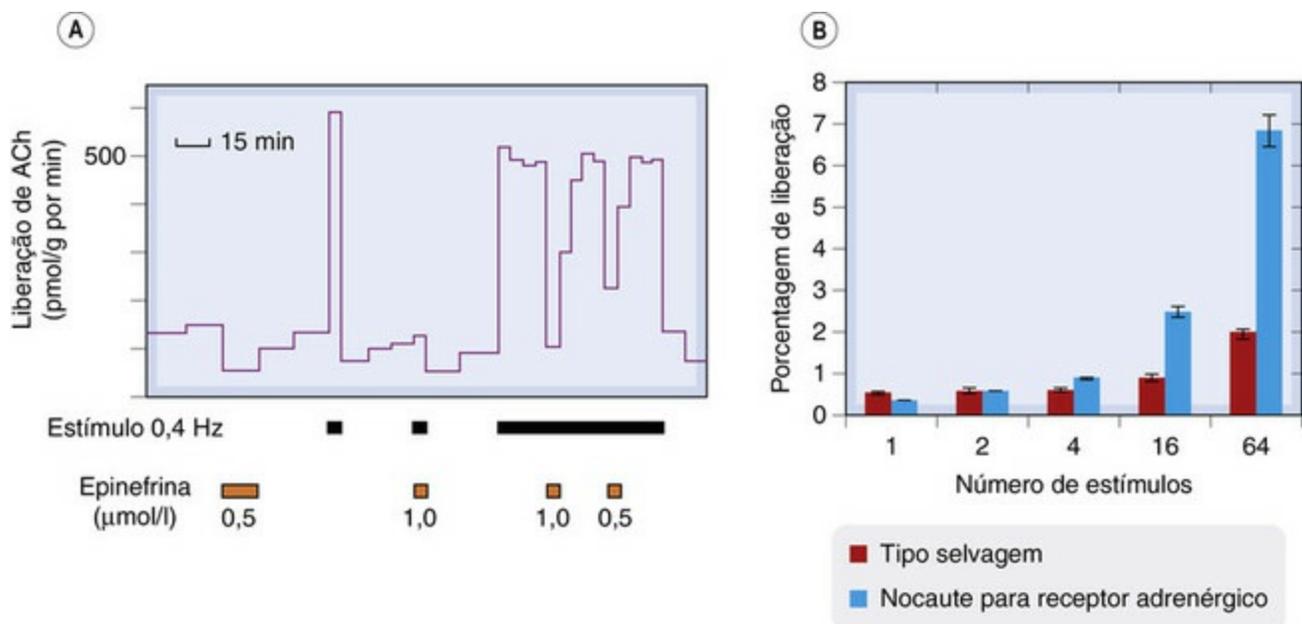
- *Perda de mecanismos de remoção do transmissor.* Nas sinapses noradrenérgicas, a perda da captura neuronal de norepinefrina ([Cap. 14](#)) contribui substancialmente para a supersensibilidade por desnervação. Nas sinapses colinérgicas, ocorre perda parcial de colinesterase ([Cap. 13](#)).
- *Aumento da responsividade pós-juncional.* As células da musculatura lisa tornam-se parcialmente despolarizadas e hiperexcitáveis após a desnervação (devido, em parte, à redução da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase; [Cap. 4](#)) e esse fenômeno contribui apreciavelmente para a sua supersensibilidade. Pode também ocorrer aumento da sinalização de Ca^{2+} , acarretando melhora do acoplamento excitação-contração.

A supersensibilidade pode ocorrer, mas de modo menos acentuado, quando a transmissão é interrompida por outros processos que não a seção do nervo. O bloqueio farmacológico da transmissão ganglionar, por exemplo, quando mantido por alguns dias, causa algum grau de supersensibilidade nos órgãos-alvo, e o bloqueio a longo prazo de receptores pós-sinápticos também provoca a proliferação de receptores, tornando a célula supersensível quando o agente bloqueador é removido. Fenômenos como esses são importantes quando ocorrem no sistema nervoso central, em que a supersensibilidade pode provocar um efeito “rebote” quando fármacos que comprometem a transmissão sináptica são administrados durante algum tempo e, em seguida, suspensos.

Modulação pré-sináptica

As terminações pré-sinápticas que sintetizam e liberam transmissores em resposta à atividade elétrica na fibra nervosa frequentemente são, elas próprias, sensíveis a substâncias transmissoras e a outras substâncias que podem ser produzidas localmente nos tecidos (para uma revisão sobre esse assunto, [Boehm e Kubista, 2002](#)). Tais ações pré-sinápticas geralmente têm o efeito de inibir a liberação do transmissor, mas podem exacerbá-la. A [Figura 12.3A](#) mostra o efeito inibidor da epinefrina sobre a liberação de acetilcolina (evocada por estimulação elétrica) das terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares do intestino. A liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas vizinhas também pode inibir a liberação de acetilcolina. As terminações nervosas noradrenérgicas e colinérgicas frequentemente estão localizadas próximas umas das outras no plexo mioentérico, de modo que os efeitos antagônicos dos sistemas simpático e parassimpático resultam não apenas dos efeitos opostos dos dois transmissores sobre as células do músculo liso, mas também da inibição da liberação de acetilcolina pela norepinefrina que age sobre as terminações nervosas parassimpáticas. Uma situação parecida de inibição pré-sináptica recíproca ocorre no coração, no qual a norepinefrina inibe a liberação de acetilcolina, como no plexo mioentérico, e a acetilcolina também inibe a liberação de norepinefrina. Esses são exemplos de *interações heterotrópicas*, nas quais um neurotransmissor afeta a liberação do outro. No entanto,

também ocorrem *interações homotrópicas*, nas quais o transmissor, ligando-se a autorreceptores pré-sinápticos, afeta as terminações nervosas de onde está sendo liberado. Esse tipo de *retroalimentação (feedback) autoinibitória* atua eficientemente nas terminações nervosas noradrenérgicas (Starke *et al.*, 1989). A Figura 12.3B mostra que, em camundongos normais, a liberação de norepinefrina sofre um aumento modesto quando o número de salvas de estímulos aumenta de 1 para 64. Em camundongos transgênicos deficientes de um tipo específico de receptor α_2 -adrenérgico pré-sináptico (Cap. 14), a quantidade liberada pela salva de estímulos mais prolongados é muito maior, apesar de a quantidade liberada por um estímulo isolado não se alterar. Isso ocorre porque, com apenas um ou poucos estímulos, não há oportunidade para que a retroalimentação autoinibitória se desenvolva, enquanto com salvas de estímulos mais longas, a inibição passa a operar eficientemente. Uma retroalimentação autoinibitória semelhante ocorre com muitos transmissores, incluindo acetilcolina e 5-hidroxitriptamina.



Tanto no sistema noradrenérgico quanto no colinérgico, os autorreceptores pré-sinápticos são farmacologicamente distintos dos receptores pós-sinápticos (Fig. 12.4 e Caps. 13 e 14), e existem fármacos que agem seletivamente, como agonistas ou

antagonistas, sobre os receptores pré ou pós-sinápticos.

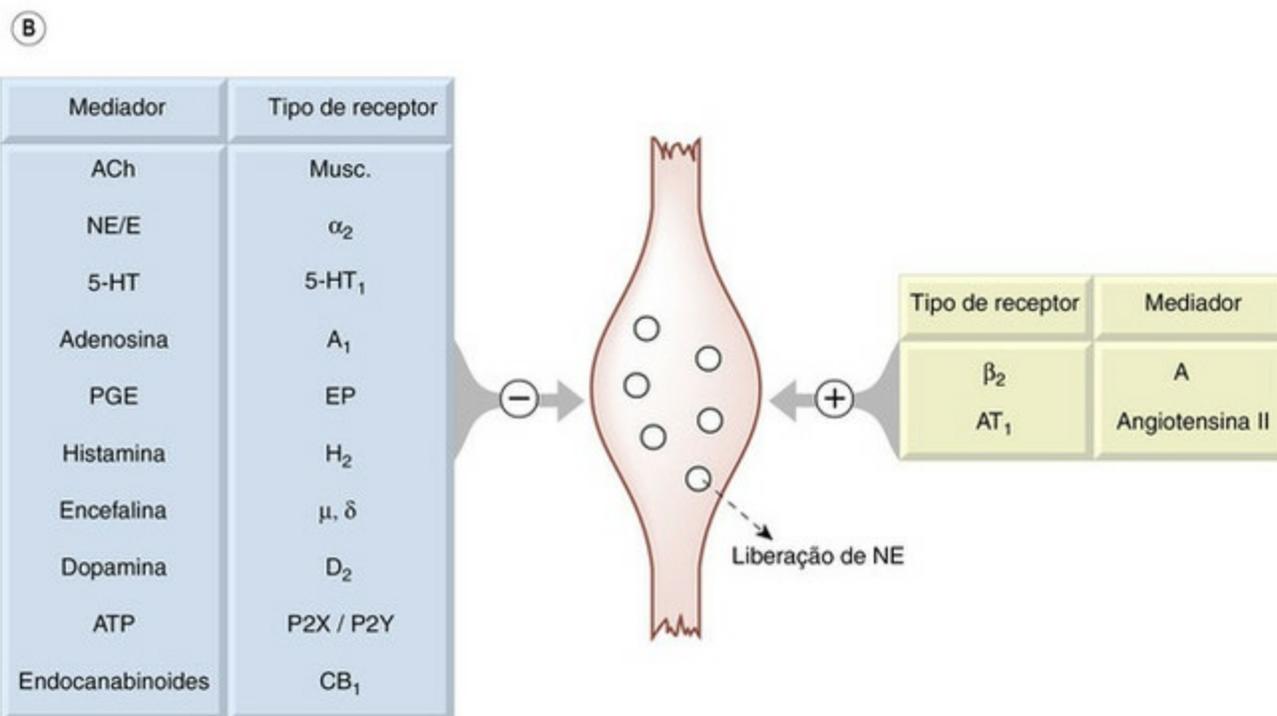
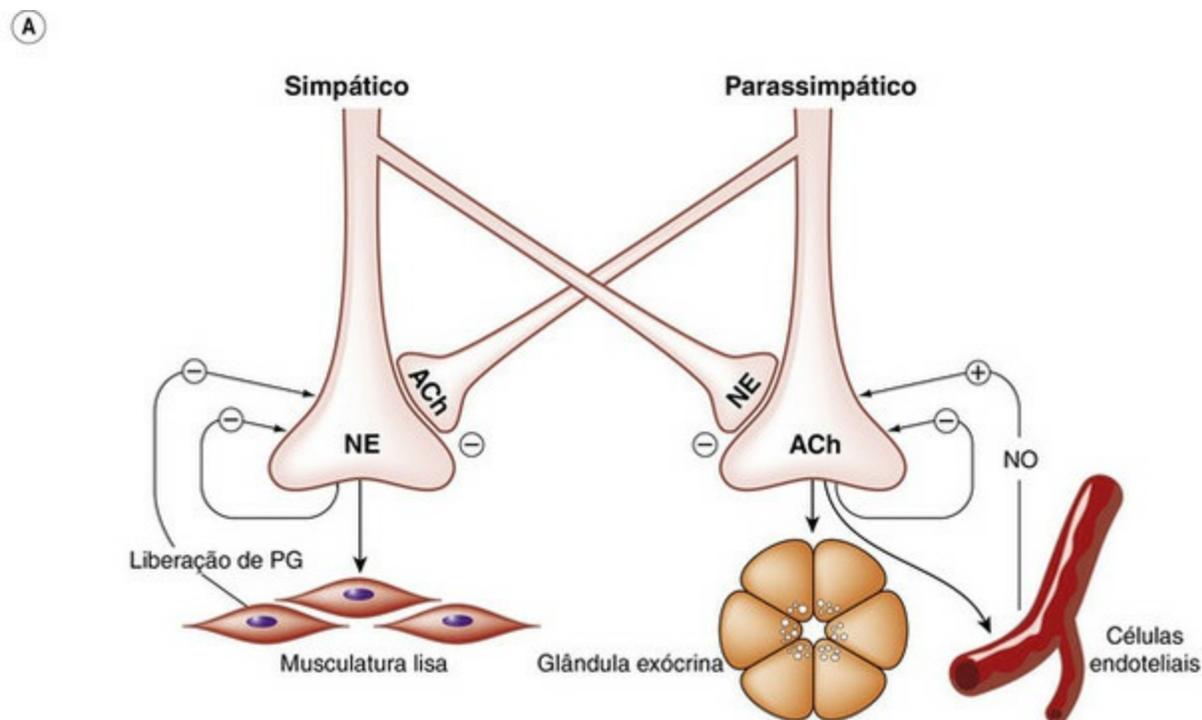


FIG. 12.4 Regulação pré-sináptica da liberação de transmissores das terminações nervosas noradrenérgicas e colinérgicas.

[A] Interações homotrópicas e heterotrópicas postuladas entre nervos simpáticos e parassimpáticos. **[B]** Algumas influências inibitórias e facilitatórias conhecidas sobre a liberação da norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; E, epinefrina; ACh, acetilcolina; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; NPY, neuropeptídeo Y; PG, prostaglandina; PGE, prostaglandina E.

As terminações nervosas colinérgicas e noradrenérgicas respondem não apenas à acetilcolina e à norepinefrina, conforme descrito anteriormente, mas também a outras

substâncias que são liberadas como cotransmissores, como o ATP e o neuropeptídeo Y (NPY), ou derivadas de outras fontes, que incluem óxido nítrico, prostaglandinas, adenosina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, GABA, peptídeos opioides, endocanabinoides e muitas outras substâncias. A função fisiológica e a importância farmacológica dessas diferentes interações ainda não são claras (revisão de [Vizi, 2001](#)); contudo, a descrição do sistema nervoso autônomo, representada na [Figura 12.2](#), é, sem dúvida, uma supersimplificação. A [Figura 12.4](#) mostra algumas das principais interações pré-sinápticas que ocorrem entre neurônios autônomos, e traz um resumo das numerosas influências químicas que regulam a liberação dos transmissores dos neurônios noradrenérgicos.

Os receptores pré-sinápticos regulam a liberação dos transmissores, principalmente influenciando na entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa ([Cap. 4](#)), mas também por outros mecanismos ([Kubista e Boehm, 2006](#)). A maioria dos receptores pré-sinápticos é do tipo acoplado à proteína G ([Cap. 3](#)), que controla a função dos canais de cálcio e de potássio por meio de segundos mensageiros que regulam o estado de fosforilação das proteínas dos canais, ou por meio de uma interação direta das proteínas G com os canais. A liberação de transmissores é inibida quando a abertura dos canais de cálcio é inibida, ou quando a abertura dos canais de potássio é aumentada ([Cap. 4](#)); em muitos casos, ambos os mecanismos operam simultaneamente. Também ocorre regulação pré-sináptica por intermédio de receptores ligados diretamente aos canais iônicos (receptores ionotrópicos; [Cap. 3](#)) e não de receptores ligados às proteínas G ([Kubista e Boehm, 2006](#)). Os receptores nicotínicos para a acetilcolina (nAChRs) são particularmente importantes nesse aspecto. Eles podem facilitar ou inibir a liberação de outros transmissores, como o glutamato ([Cap. 38](#)), e a maioria dos receptores nicotínicos para a ACh expressos no sistema nervoso central tem localização pré-sináptica. Outro exemplo é o receptor GABA_{A} , cuja ação consiste em inibir a liberação de transmissores ([Caps. 4 e 37](#)). Outros receptores ionotrópicos, como aqueles ativados pelo ATP e pela 5-hidroxitriptamina ([Caps. 15, 16 e 38](#)), podem ter efeitos semelhantes sobre a liberação de transmissores.

Modulação pós-sináptica

Os mediadores químicos agem com frequência sobre estruturas pós-sinápticas, que incluem neurônios, células da musculatura lisa, células do músculo cardíaco etc., de tal modo que há alteração na excitabilidade ou no padrão de descarga espontânea dessas estruturas. Em muitos casos, como na modulação pré-sináptica, isso é causado por alterações no funcionamento dos canais de cálcio e/ou potássio que são mediadas por um segundo mensageiro. Alguns exemplos são os seguintes:

- O efeito excitatório lento produzido por diversos mediadores, que incluem acetilcolina e peptídeos como a **substância P** ([Cap. 17](#)), resulta principalmente de uma diminuição da permeabilidade ao K^+ . Inversamente, o efeito inibitório de vários opioides no intestino decorre principalmente de aumento da permeabilidade ao K^+ .
- O **neuropeptídeo Y (NPY)**, que é liberado como cotransmissor juntamente com a norepinefrina em muitas terminações nervosas simpáticas, aumenta o efeito

vasoconstritor da norepinefrina e, assim, facilita enormemente a transmissão.

Os efeitos pré e pós-sinápticos abordados anteriormente são frequentemente descritos como *neuromodulação*, porque o mediador age aumentando ou diminuindo a eficácia da transmissão sináptica sem, contudo, participar diretamente como transmissor. Muitos neuropeptídeos, por exemplo, afetam os canais iônicos de membrana, de modo a aumentar ou diminuir a excitabilidade e, assim, controlam o padrão de descarga da célula. Embora seja imprecisamente definida, a neuromodulação,¹ de modo geral, envolve processos mais lentos (que demoram de segundos a dias) que a neurotransmissão (que ocorre em milissegundos), e opera por meio de cascatas de mensageiros intracelulares (Cap. 3) e não diretamente sobre canais iônicos controlados por ligantes.

Outros transmissores (além da acetilcolina e da norepinefrina)

Como mencionado anteriormente, a acetilcolina e a norepinefrina não são os únicos transmissores autonômicos. A constatação desse fato um tanto desalentador foi feita há muitos anos, quando se observou que a transmissão autônoma em muitos órgãos não podia ser completamente bloqueada por fármacos que abolem as respostas a esses transmissores. A medíocre, mas persistente, expressão transmissão *não adrenérgica, não colinérgica* (NANC) foi então cunhada. Posteriormente, métodos de fluorescência e imunocitoquímica mostraram que os neurônios, inclusive neurônios autônomos, contêm muitos transmissores potenciais, frequentemente vários em uma mesma célula. Os compostos agora conhecidos que atuam como transmissores NANC incluem ATP, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), NPY e óxido nítrico (Fig. 12.5 e Tabela 12.2), que agem nas terminações nervosas pós-ganglionares, bem como a substância P, a 5-hidroxitriptamina, o GABA e a dopamina, que desempenham certas funções na transmissão ganglionar (para uma revisão abrangente do assunto, Lundberg, 1996).

Tabela 12.2

Exemplos de transmissores e cotransmissores não adrenérgicos, não colinérgicos no sistema nervoso periférico

Transmissor	Localização	Função
Não peptídicos		
ATP	Neurônios pós-ganglionares simpáticos	Despolarização/contração rápidas de células da musculatura lisa (p. ex., vasos sanguíneos, canal deferente)
GABA, 5-HT	Neurônios entéricos	Reflexo peristáltico
Dopamina	Alguns neurônios simpáticos (p. ex., rim)	Vasodilatação
Óxido nítrico	Nervos pélvicos	Ereção
	Nervos gástricos	Esvaziamento gástrico
Peptídicos		
Neuropeptídeo Y	Neurônios pós-ganglionares simpáticos	Facilita a ação constritora da norepinefrina; inibe a liberação de norepinefrina (p. ex., vasos sanguíneos)
Peptídeo intestinal vasoativo	Nervos parassimpáticos para as glândulas salivares	Vasodilatação; cotransmissor com a acetilcolina
	Inervação NANC da musculatura lisa das vias aéreas	Broncodilatação
Hormônio liberador de gonadotrofina	Gânglios simpáticos	Despolarização lenta; cotransmissor com a acetilcolina
Substância P	Gânglios simpáticos, neurônios entéricos	Despolarização lenta; cotransmissor com a acetilcolina
Peptídeo relacionado com gene da calcitonina	Neurônios sensitivos não mielinizados	Vasodilatação; extravasamento vascular; inflamação neurogênica

5-HT, 5-hidroxitriptamina; ATP, adenosina trifosfato; GABA, ácido gama aminobutírico; NANC, não noradrenérgico, não colinérgico.

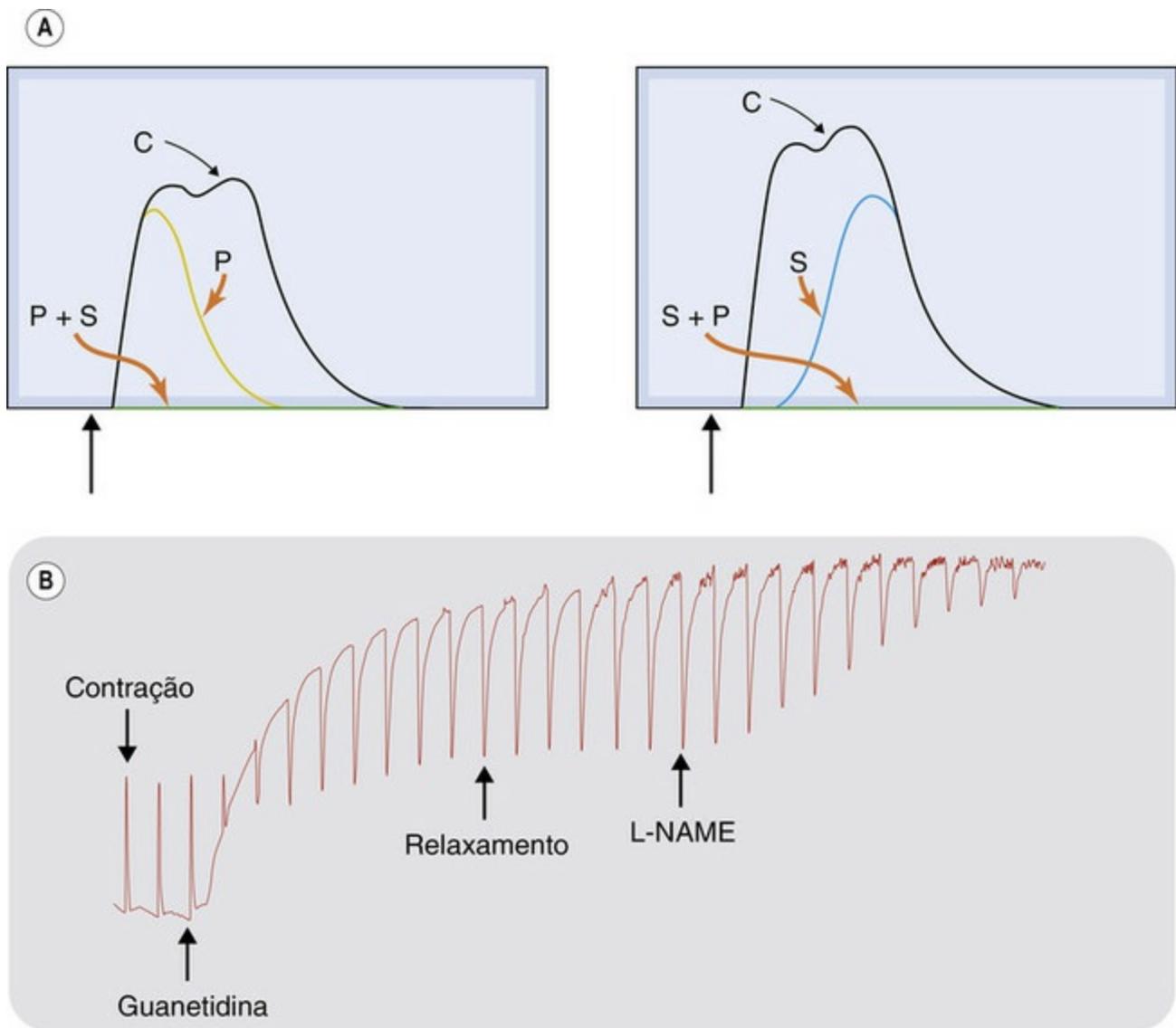


FIG. 12.5 ATP e óxido nítrico como neurotransmissores.

[A] A norepinefrina e o ATP são cotransmissores liberados pelos mesmos nervos no canal deferente do porquinho-da-índia. A figura mostra as contrações do tecido em resposta a um estímulo elétrico isolado que provoca a excitação de terminações nervosas simpáticas. Na ausência de fármacos bloqueadores, é produzida uma resposta com dois picos (C). O primeiro pico é abolido de modo seletivo pelo antagonista do ATP, a suramina (S), enquanto o segundo é bloqueado pelo antagonista do receptor α 1-adrenérgico, prazosina (P). A resposta é totalmente eliminada quando os dois fármacos estão presentes. [B] A norepinefrina e o óxido nítrico são neurotransmissores no músculo anococcígeo do rato e provavelmente são liberados por nervos diferentes. Os nervos que enervam o músculo foram estimulados com breves impulsos sequenciais. Inicialmente, a estimulação nervosa evocou contrações rápidas através da liberação de norepinefrina. A aplicação de guanetidina bloqueou a liberação de norepinefrina evocada pelo estímulo e elevou a preparação, revelando relaxamentos evocados pelo nervo que foram bloqueados pelo L-NAME, um inibidor da síntese de óxido nítrico. (Painel [A] reproduzido com a permissão de von Kugelgen I, Starke K 1991 Trends Pharmacol Sci 12, 319–324; os dados do painel [B] são de uma aula prática dos estudantes da Universidade Glasgow Caledonian, cortesia de ACorbett.)

Cotransmissão

É regra, e não exceção, o fato de os neurônios liberarem mais de um transmissor ou modulador (Kupfermann, 1991; Lundberg, 1996), cada qual interagindo com receptores específicos e produzindo efeitos, frequentemente tanto pré como pós- sinápticos. A Figura 12.5 mostra um exemplo de cotransmissão realizada pelo par norepinefrina/ATP

nas terminações nervosas simpáticas, e os exemplos e mecanismos mais bem estudados aparecem resumidos na [Tabela 12.2](#) e nas [Figuras 12.6](#) e [12.7](#).

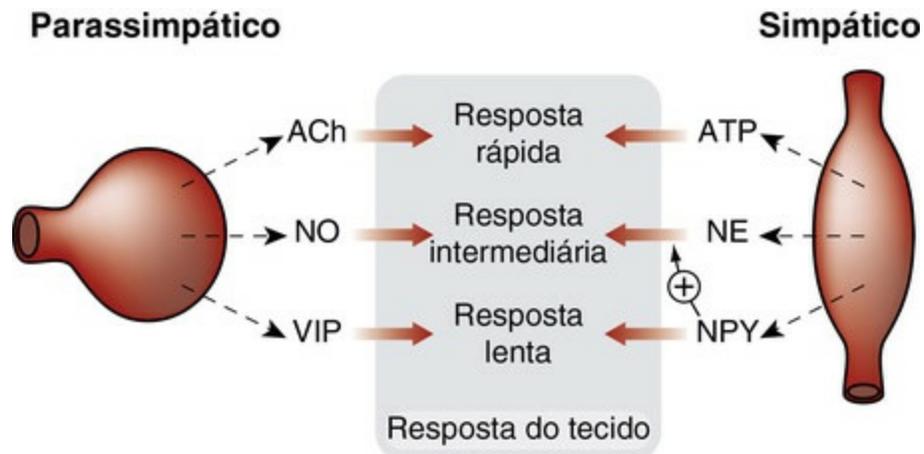
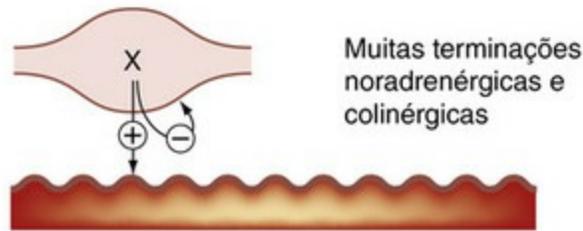


FIG. 12.6 Principais cotransmissores em neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos.

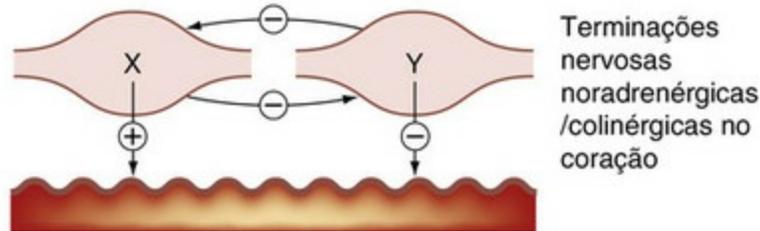
Os diferentes mediadores geralmente fazem com que o órgão-alvo produza respostas rápidas, intermediárias ou lentas. ACh, acetilcolina; ATP, adenosina trifosfato; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; NPY, neuropeptídeo Y; VIP, peptídeo intestinal vasoativo.

A Inibição pré-sináptica



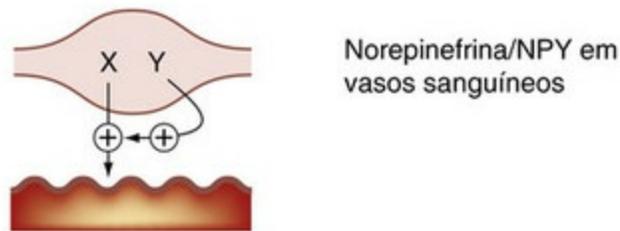
Muitas terminações noradrenérgicas e colinérgicas

B Inibição pré-sináptica heterotrópica

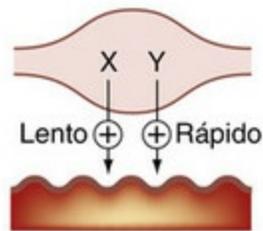


Terminações nervosas noradrenérgicas /colinérgicas no coração

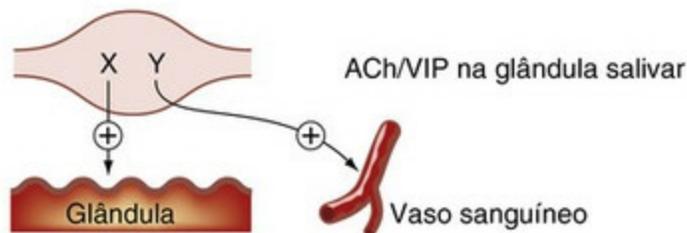
C Sinergismo pós-sináptico



Norepinefrina/NPY em vasos sanguíneos



Norepinefrina/ATP em vasos sanguíneos, canal deferente
ACh/GnRH em gânglios simpáticos
ACh/SP em gânglios entéricos



ACh/VIP na glândula salivar



FIG. 12.7 Cotransmissão e neuromodulação – alguns exemplos.

[A] Inibição pré-sináptica. [B] Inibição pré-sináptica heterotrópica. [C] Sinergismo pós-sináptico. ACh, acetilcolina; ATP, adenosina trifosfato; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas (hormônio liberador do hormônio luteinizante); NPY, neuropeptídeo Y; SP, substância P; VIP, peptídeo intestinal vasoativo.

Alguém bem que poderia perguntar: qual é a vantagem funcional da cotransmissão quando comparada com a transmissão realizada por apenas um transmissor que age sobre vários receptores diferentes? As possíveis vantagens são:

- Um constituinte do coquetel (p. ex., um peptídeo) pode ser removido ou inativado mais lentamente que outro (p. ex., uma monoamina) e, como consequência, pode atingir alvos mais distantes do local de liberação e produzir efeitos mais duradouros. Esse parece ser o caso, por exemplo, da acetilcolina e do hormônio liberador de

gonadotrofinas em gânglios simpáticos (Jan & Jan, 1983).

- O equilíbrio entre os transmissores liberados pode variar sob diferentes condições. Em terminações nervosas simpáticas, por exemplo, em que a norepinefrina e o NPY são armazenados em vesículas separadas, o NPY é liberado preferencialmente em frequências de estimulação altas, de modo que a liberação distinta de um ou outro mediador pode resultar de uma variação no padrão de descarga. Também são possíveis efeitos diferenciais dos moduladores pré-sinápticos; por exemplo, a ativação de receptores β -adrenérgicos inibe a liberação de ATP, ao mesmo tempo que aumenta a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas (Gonçalves *et al.*, 1996).

Término da ação dos transmissores

Além da variedade peptidérgica (Cap. 17), as sinapses de transmissão química invariavelmente incorporam um mecanismo para o rápido processamento do transmissor liberado, de modo que sua ação seja breve e localizada. Nas sinapses colinérgicas (Cap. 13), a acetilcolina liberada é rapidamente inativada na fenda sináptica pela *acetilcolinesterase*. Na maioria dos demais casos (Fig. 12.8), a ação do transmissor é finalizada pela sua captura ativa realizada pelo neurônio pré-sináptico ou por células de suporte, como a glia. Tal captura depende de proteínas transportadoras (Cap. 4), sendo cada uma específica para determinado transmissor. A principal classe (cotransportadores $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$), em que tanto sua estrutura molecular quanto sua função são bem conhecidas (Nelson, 1998; Torres *et al.*, 2003; Gether *et al.*, 2006), consiste em uma família de proteínas de membrana, cada uma com 12 hélices transmembrana. Diferentes membros da família apresentam seletividade para um dos principais transmissores monoaminados (p. ex., o transportador de norepinefrina [noradrenalina], NET; o transportador de serotonina, SERT, que transporta 5-hidroxitriptamina; e o transportador de dopamina, DAT). Esses transportadores são importantes alvos para fármacos psicoativos, especialmente os antidepressivos (Cap. 47), fármacos ansiolíticos (Cap. 44) e estimulantes (Cap. 48). Os transportadores de glicina e GABA pertencem à mesma família.

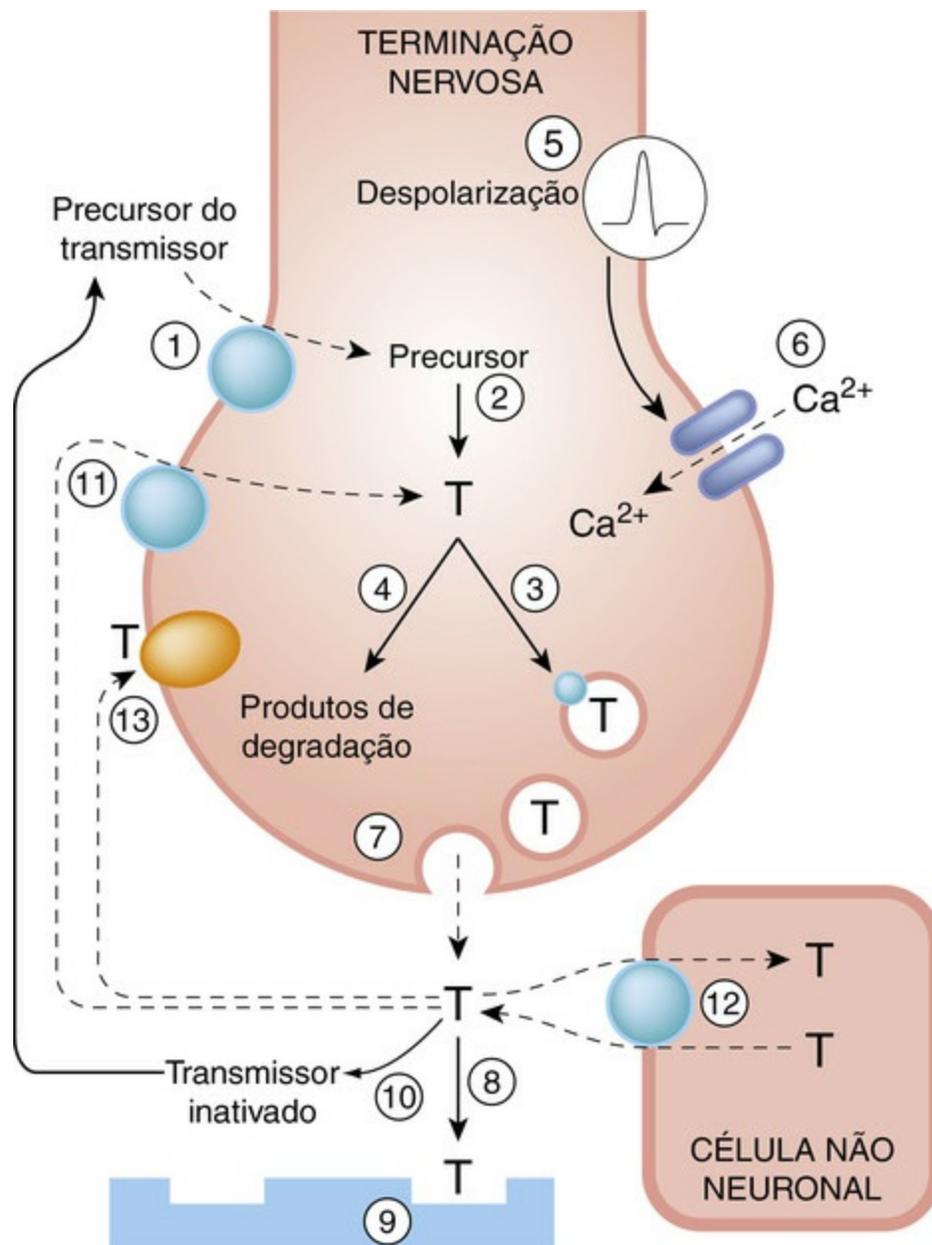


FIG. 12.8 Principais processos envolvidos na síntese, no armazenamento e na liberação de neurotransmissores aminados e aminoácidos.

1, Captação de precursores; 2, síntese do transmissor; 3, captação/transporte do transmissor para vesículas; 4, degradação do transmissor excedente; 5, despolarização por potencial de ação propagado; 6, influxo de Ca^{2+} em resposta à despolarização; 7, liberação do transmissor por exocitose; 8, difusão até a membrana pós-sináptica; 9, interação com receptores pós-sinápticos; 10, inativação do transmissor; 11, captura do transmissor ou dos produtos de degradação por terminações nervosas; 12, captação e liberação do transmissor por células não neuronais; e 13, interação com receptores pré-sinápticos. Os transportadores (11 e 12) são capazes de liberar o transmissor sob certas condições, operando na direção contrária. Esses processos estão bem caracterizados para muitos neurotransmissores (p. ex., acetilcolina, monoaminas, aminoácidos, ATP). Os mediadores peptídicos (Cap. 17) são diferentes, pois podem ser sintetizados e armazenados no corpo celular, e não nas terminações.

Os transportadores vesiculares (Cap. 4), que preenchem vesículas sinápticas com moléculas de transmissor, estão intimamente relacionados com os transportadores de membrana. Estes últimos, em geral, agem como cotransportadores de Na^+ , Cl^- e moléculas de neurotransmissores, e é o movimento do Na^+ para dentro da célula, a favor de seu gradiente, que fornece a energia necessária para o movimento do transmissor para dentro da célula, contra o gradiente. O transporte simultâneo de íons e neurotransmissores

indica que o processo produz uma corrente resultante através da membrana, que pode ser medida diretamente e utilizada para monitorar o processo de transporte. Mecanismos muito semelhantes são responsáveis por outros processos fisiológicos de transporte, tais como a captação da glicose (Cap. 31) e o transporte de aminoácidos nos túbulos renais. Pelo fato de o gradiente eletroquímico do sódio determinar o transporte das moléculas do transmissor para dentro da célula, uma redução desse gradiente pode diminuir ou até mesmo inverter o fluxo do transmissor. Em condições normais, esse fato provavelmente não é importante; no entanto, quando as terminações nervosas estão despolarizadas ou anormalmente sobrecarregadas com sódio (p. ex., em condições isquêmicas) a liberação não vesicular de transmissor resultante (e a inibição do mecanismo normal de captura sináptica) pode desempenhar papel significativo nos efeitos da isquemia sobre tecidos como coração e cérebro (Caps. 21 e 40). Estudos com camundongos transgênicos “nocautes” (Torres *et al.*, 2003) mostram que as reservas de transmissor disponível para liberação encontram-se substancialmente depletadas nos animais desprovidos do transportador de membrana, evidenciando que a síntese do transmissor é incapaz de manter o armazenamento quando o mecanismo de captura está desativado. Assim como com os receptores (Cap. 3), muitos polimorfismos genéticos em genes transportadores ocorrem no ser humano, o que aumenta a esperança de descobrir associações entre anomalias genéticas e diversos distúrbios neurológicos, cardiovasculares e psiquiátricos. No entanto, apesar de intensos reforços de pesquisa, essas ligações permanecem desconhecidas (Lin & Madras, 2006).



Neuromodulação e interações pré-sinápticas

- Além de atuarem diretamente como neurotransmissores, os mediadores químicos são capazes de regular:
 - A liberação pré-sináptica de transmissores
 - A excitabilidade neuronal.
- Ambos são exemplos de *neuromodulação* e geralmente envolvem a regulação de canais iônicos da membrana por meio de segundos mensageiros.
- Os receptores pré-sinápticos podem inibir ou aumentar a liberação de um neurotransmissor, sendo a inibição a mais importante.
- Os *autorreceptores pré-sinápticos* inibitórios estão presentes em neurônios noradrenérgicos e colinérgicos, fazendo com que cada transmissor iniba sua própria liberação (*retroalimentação autoinibitória*).
- Muitos mediadores endógenos (p. ex., GABA, prostaglandinas, opioides e outros peptídeos), bem como os próprios transmissores, exercem um controle pré-sináptico (principalmente inibitório) sobre a liberação do transmissor autonômico.

Como veremos em capítulos posteriores, tanto os transportadores de membrana quanto os vesiculares são alvos para vários efeitos farmacológicos, e muitas pesquisas

atuais têm como foco a definição das propriedades fisiológicas e farmacológicas dessas moléculas.

Etapas básicas da transmissão neuroquímica: locais de ação dos fármacos

A [Figura 12.8](#) traz um resumo dos principais processos que ocorrem em uma sinapse com transmissão química clássica, e fornece uma base útil para a compreensão das ações de muitas classes diferentes de fármacos, discutidas em outros capítulos, que atuam facilitando ou bloqueando a transmissão neuroquímica.

Todas as etapas mostradas na [Figura 12.8](#) (com exceção da difusão dos transmissores, a etapa 8) podem ser influenciadas por fármacos. Por exemplo, as enzimas envolvidas na síntese ou na inativação de um transmissor podem ser inibidas, assim como os sistemas de transporte responsáveis pela captação neuronal e vesicular do transmissor ou de seu precursor. As ações da maioria dos fármacos que agem sobre os sistemas nervosos periférico ([Caps. 13 e 14](#)) e central encaixam-se nesse esquema geral.

Referências e leitura complementar

Referências gerais

- Bacq, Z. M. *Chemical Transmission of Nerve Impulses: A Historical Sketch*. Oxford: Pergamon Press; 1975. (*Relato dinâmico da história da descoberta da transmissão química*)
- Burnstock, G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Sir Henry Dale. *Ann. Rev. Pharmacol.* 2009; 49:1–30. (*Conjunto elegante e bem ilustrado de muitos dos tópicos discutidos neste capítulo. Recomendado*)
- Goyal, R. K., Hirano, I. The enteric nervous system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:1106–1115. (*Excelente artigo de revisão*)
- Iversen, L. L., Iversen, S. D., Bloom, F. E., Roth, R. H. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press; 2009. (*Excelente relato geral sobre muitos aspectos da neurofarmacologia*)
- Jänig, W., McLachlan, E. M. Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. *Trends Neurosci.* 1992; 15:475–481. (*Artigo curto, que enfatiza que o sistema simpático está longe de ser um sistema de alarme do tipo tudo ou nada*)
- Luis, E. M.Q., Noel, F. Mechanisms of adaptive supersensitivity in vas deferens. *Auton. Neurosci.* 2009; 146:38–46. (*Resume os mecanismos que contribuem para a supersensibilidade por desnervação em um órgão típico fornecido pelo sistema nervoso simpático*)
- Robertson D.W., ed. *Primer on the Autonomic Nervous System*. New York: Academic Press, 2004. (*Um livro excelente e de fácil compreensão em todos os aspectos, incluindo farmacológicos, do sistema nervoso autônomo. Apesar do título, não é um texto “elementar”*)
- Valenstein, E. S. *The War of the Soups and the Sparks*. New York: Columbia University Press; 2005. (*Relato instrutivo e de fácil leitura sobre as origens da teoria da transmissão química*)

Modulação pré-sináptica

Boehm, S., Kubista, H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic receptors. *Pharm.*

Rev. 2002; 54:43–99. (Uma revisão abrangente da modulação pré-sináptica, com foco nos neurônios simpáticos, embora os mecanismos sejam amplamente distribuídos)

Gonçalves, J., Bueltmann, R., Driessen, B. Opposite modulation of cotransmitter release in guinea-pig vas deferens: increase of noradrenaline and decrease of ATP release by activation of prejunctional β -receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996; 353:184–192. (Mostra que a regulação pré-sináptica é capaz de afetar transmissores específicos de diferentes maneiras)

Kubista, H., Boehm, S. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. *Pharm. Ther.* 2006; 112:213–242. (Descreve a grande variedade de mecanismos através dos quais os receptores pré-sinápticos afetam a liberação de transmissores)

Starke, K., Gothert, M., Kilbinger, H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol. Rev.* 1989; 69:864–989. (Artigo de revisão abrangente)

Cotransmissão

Jan, Y. N., Jan, L. Y. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of 'action at a distance' in autonomic ganglia. *Trends Neurosci.* 1983; 6:320–325. (Análise eletrofisiológica da cotransmissão)

Kupfermann, I. Functional studies of cotransmission. *Physiol. Rev.* 1991; 71:683–732. (Um bom artigo de revisão)

Lundberg, J. M. Pharmacology of co-transmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48:114–192. (Artigo de revisão informativo e detalhado)

Transportadores

Gether, U., Andersen, P. H., Larsson, O. M., et al. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27:375–383. (Artigo de revisão curto e útil)

Lin, Z., Madras, B.K., 2006. Human genetics and pharmacology of monoamine transporters. In : Sitte, H.H., Freissmuth, M., (Eds.), Neurotransmitter transporters. *Handb. Exp. Pharmacol.* 175, 327–371. (Resume as evidências complexas e obscuras, até o momento, do vínculo entre polimorfismos de transportadores e doença humana)

Nelson, N. The family of Na^+/Cl^- neurotransmitter transporters. *J. Neurochem.* 1998; 71:1785–1803. (Artigo de revisão que descreve as características moleculares das diferentes famílias de neurotransportadores)

Torres, G. E., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4:13–25. (Descreve os aspectos moleculares, fisiológicos e farmacológicos dos transportadores)

Vizi, E. S. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in non-synaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 2001; 52:63–89. (Revisão abrangente da importância farmacológica dos receptores e dos transportadores pré-sinápticos; útil como fonte de referência)

¹De modo confuso, o mesmo termo tem sido utilizado para abarcar uma gama de estratégias terapêuticas experimentais com base em técnicas de estimulação de nervos, as quais se mostraram eficazes em uma variedade de distúrbios neurológicos, tais como disfunção vesical, epilepsia e depressão.

Transmissão colinérgica

Considerações gerais

Este capítulo trata principalmente da transmissão colinérgica na periferia e dos modos pelos quais os fármacos a afetam. Descrevemos aqui os diferentes tipos de receptores da acetilcolina (ACh) e suas funções, bem como a síntese e a liberação de ACh. Este capítulo traz uma descrição dos fármacos que agem sobre os receptores da ACh, muitos dos quais apresentam usos clínicos. Os mecanismos colinérgicos do sistema nervoso central (SNC) e sua importância para a demência são discutidos nos [Capítulos 39 e 40](#).

Ações muscarínicas e nicotínicas da acetilcolina

▼ A descoberta da ação farmacológica da ACh surgiu, paradoxalmente, de um trabalho com as glândulas suprarrenais, cujos extratos eram conhecidos por produzir uma elevação da pressão arterial graças à presença da epinefrina (adrenalina). Em 1900, Reid Hunt constatou que, após a epinefrina ter sido removida de tais extratos, eles produziam queda da pressão arterial, em vez de elevação. Hunt atribuiu essa queda à presença de colina; posteriormente, no entanto, concluiu que o responsável deveria ser um derivado da colina, mais potente. Juntamente com Taveau, ele testou vários derivados da colina e descobriu que a ACh tem ação redutora da pressão arterial de coelhos cerca de 100.000 vezes mais potente que a colina. Naquela época, o papel fisiológico da ACh não era evidente e, conseqüentemente, ela permaneceu como uma curiosidade farmacológica, até que, na década de 1930, Loewi, Dale e colaboradores descobriram seu papel como transmissor.

Em 1914, ao analisar as ações farmacológicas da ACh, Dale distinguiu dois tipos de atividade, que ele designou como *muscarínica* e *nicotínica*, porque mimetizavam, respectivamente, os efeitos da injeção de **muscarina**, o princípio ativo do cogumelo venenoso *Amanita muscaria*, e da injeção de **nicotina**. As ações muscarínicas assemelham-se muito aos efeitos da estimulação parassimpática, como mostrado na [Tabela 12.1](#). Após bloqueio dos efeitos muscarínicos pela **atropina**, doses maiores de ACh produzem os efeitos da nicotina, que incluem:

- Estimulação de todos os gânglios autônomos.
- Estimulação da musculatura voluntária.

- Secreção de epinefrina pela medula das suprarrenais.

A **Figura 13.1** ilustra as ações muscarínicas e nicotínicas da ACh. Doses pequenas e médias de ACh produzem queda transitória da pressão arterial resultante de vasodilatação arteriolar e redução da frequência cardíaca – efeitos muscarínicos que são abolidos pela atropina. Uma dose grande de ACh, administrada após a atropina, produz efeitos nicotínicos: uma elevação inicial da pressão arterial, decorrente da estimulação dos gânglios simpáticos e consequente vasoconstrição, e uma segunda elevação dessa pressão, resultante da secreção de epinefrina.

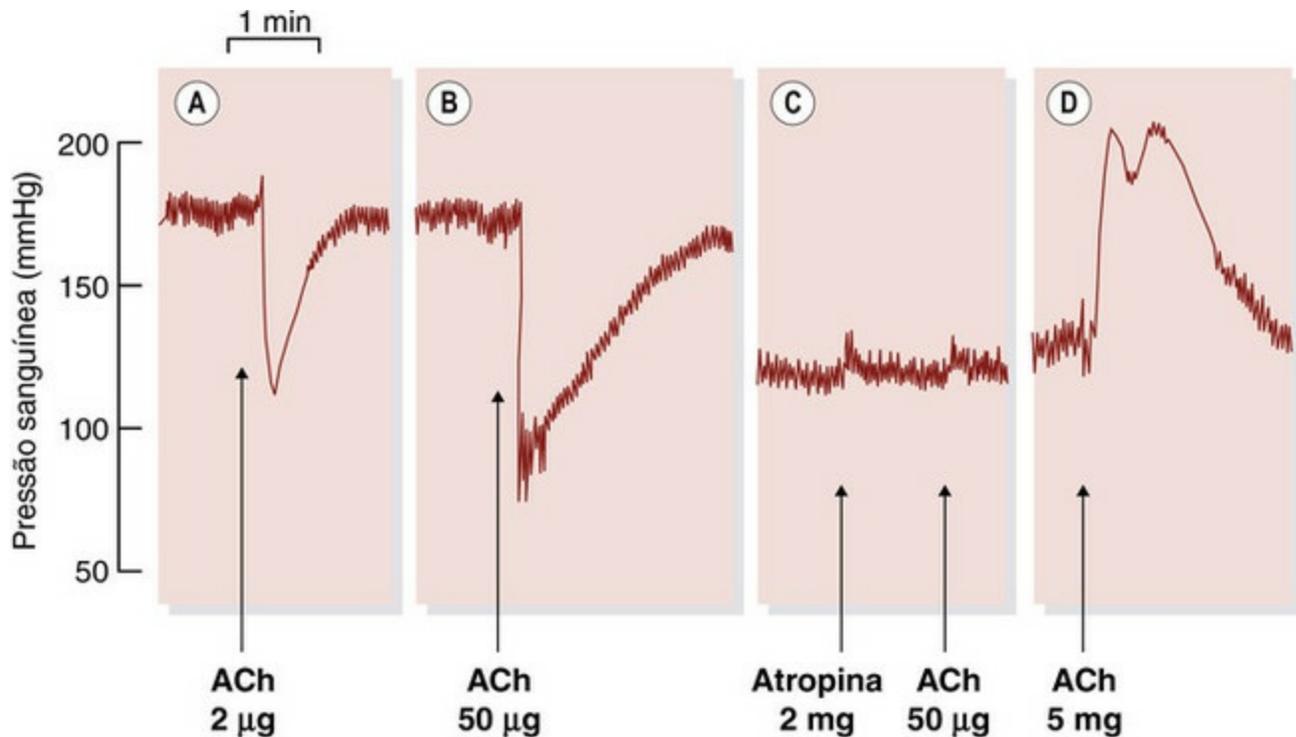


FIG. 13.1 Experimento de Dale mostrando que a acetilcolina (ACh) produz dois tipos de efeito sobre a pressão arterial de um gato.

A pressão arterial de um gato espinal foi registrada em um manômetro de mercúrio. [A] ACh provoca queda da pressão arterial por causa da vasodilatação. [B] Uma dose maior também produz bradicardia. Ambas [A] e [B] são efeitos muscarínicos. [C] Após administração de atropina (antagonista muscarínico), a mesma dose de ACh não produz efeito. [D] Ainda sob a influência da atropina, uma dose muito maior de ACh provoca elevação da pressão arterial (que resulta da estimulação dos gânglios simpáticos), acompanhada de taquicardia, seguida de elevação secundária (resultante da liberação de epinefrina pelas glândulas suprarrenais). Esses efeitos resultam de sua ação sobre os receptores nicotínicos. (De Burn JH 1963 *Autonomic Pharmacology*. Blackwell, Oxford.)

A classificação farmacológica de Dale apresenta uma correspondência estreita com as principais funções fisiológicas da ACh no organismo. As ações muscarínicas correspondem àquelas da ACh liberada nas terminações nervosas pós-ganglionares parassimpáticas, com duas exceções importantes:

1. A acetilcolina provoca vasodilatação generalizada, embora a maioria dos vasos sanguíneos não tenha inervação parassimpática. Este é um efeito indireto: a ACh (assim como muitos outros mediadores) age sobre as células endoteliais dos vasos, promovendo a liberação de **óxido nítrico** (Cap. 20), que relaxa o músculo liso. A função fisiológica desse fenômeno não é clara, uma vez que a ACh geralmente não

está presente no sangue circulante.

2. A acetilcolina provoca secreção das glândulas sudoríparas, que são inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático ([Tabela 12.1](#)).

As ações nicotínicas correspondem às ações da ACh sobre os gânglios autônomos dos sistemas simpático e parassimpático, sobre a placa terminal do músculo voluntário e sobre as células secretoras da medula da suprarrenal.

Receptores da acetilcolina

Embora o próprio Dale tenha rejeitado o conceito de receptor, considerando-o mais um sofisma do que ciência, sua classificação funcional forneceu a base para a distinção das duas principais classes de receptores da ACh ([Cap. 3](#)).

Receptores nicotínicos

Os receptores nicotínicos da ACh podem ser divididos em três classes principais: musculares, ganglionares e do SNC. A [Tabela 13.1](#) traz um resumo da composição das subunidades de cada classe. Os receptores musculares estão confinados à junção neuromuscular esquelética; os receptores ganglionares são responsáveis pela transmissão nos gânglios simpáticos e parassimpáticos; e os receptores do tipo SNC estão espalhados por todo o cérebro e são heterogêneos com respeito à sua composição molecular e à localização ([Cap. 39](#)). A maior parte dos nAChRs do sistema nervoso central está localizada pré-sinápticamente e serve para facilitar ou inibir a liberação de outros mediadores, como o glutamato e a dopamina.

Tabela 13.1**Subtipos de receptores nicotínicos^a**

	Receptores musculares	Receptores ganglionares	Receptores do SNC		Observações
Forma molecular principal	$(\alpha 1)_2\beta 1\delta \epsilon$ (tipo adulto)	$(\alpha 3)_2(\beta 2)_3$	$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$	$(\alpha 7)_5$	–
Localização sináptica principal	Junção neuromuscular esquelética: principalmente pós-sináptica	Gânglios autônomos: principalmente pós-sináptica	Muitas regiões do cérebro: pré e pós-sináptica	Muitas regiões do cérebro: pré e pós-sináptica	–
Resposta da membrana	Excitatória Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na ⁺ e K ⁺)	Excitatória Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na ⁺ e K ⁺)	Excitação pré e pós-sináptica Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na ⁺ e K ⁺)	Excitação pré e pós-sináptica Aumento da permeabilidade a cátions	O receptor $(\alpha 7)_5$ produz grande entrada de Ca ²⁺ , o que desencadeia a liberação do transmissor
Agonistas	Acetilcolina Carbacol Suxametônio	Acetilcolina Carbacol Nicotina Epibatidina Dimetilfenilpiperazínio	Nicotina Epibatidina Acetilcolina Citosina Vareniclina ^b	Epibatidina Dimetilfenilpiperazínio Vareniclina ^b	O $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ é um “receptor nicotínico” cerebral (Cap. 39)
Antagonistas	Tubocurarina Pancurônio Atracúrio Vecurônio α -Bungarotoxina α -Conotoxina	Mecamilamina Trimetafana Hexametônio α -Conotoxina	Mecamilamina Metilaconitina	α -Bungarotoxina α -Conotoxina Metilaconitina	

^aEsta tabela mostra apenas os principais subtipos expressos nos tecidos de mamíferos. Vários outros subtipos são expressos em determinadas regiões do cérebro e também no sistema nervoso periférico e em tecidos não neuronais. Para maior detalhamento, [Capítulo 39](#) e a revisão de [Kalamida et al. \(2007\)](#).

^bA vareniclina é um fármaco que foi recentemente introduzido para o tratamento de tabagismo. Atua como um agonista parcial nos receptores $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ e como um agonista total nos receptores $(\alpha 7)_5$ ([Cap. 49](#)).

▼ Todos os receptores nicotínicos da ACh são estruturas pentaméricas que atuam como canais iônicos controlados por ligantes ([Cap. 3](#)). As cinco subunidades que formam o complexo receptor-canal apresentam uma estrutura similar e, até o momento, já foram identificados e clonados 17 diferentes membros da família, que foram designados como α (10 tipos), β (4 tipos), γ , δ e ϵ (1 tipo de cada). Cada uma das cinco subunidades contém quatro domínios helicoidais que atravessam a membrana, e uma dessas hélices (M_2) de cada subunidade limita o poro central ([Cap. 3](#)). Os subtipos dos receptores nicotínicos geralmente contêm tanto subunidades α quanto β , sendo a única exceção o subtipo homomérico $(\alpha 7)_5$ encontrado, principalmente, no cérebro ([Cap. 39](#)). A composição do receptor muscular de tipo adulto é $(\alpha 1)_2/\beta 1\epsilon\delta$, enquanto a

do principal subtipo ganglionar é $(\alpha 3)_2(\beta 2)_3$. Os dois pontos de ligação para a ACh (que precisam ser ocupados simultaneamente para desencadear a abertura do canal) localizam-se na interface entre o domínio extracelular de cada uma das subunidades α e seu vizinho. A diversidade da família dos receptores nicotínicos (para maior detalhamento, [Kalamida et al., 2007](#)), que surgiu dos estudos de clonagem realizados na década de 1980, surpreendeu um pouco os farmacologistas. Embora eles soubessem que as sinapses neuromusculares e ganglionares apresentavam diferenças farmacológicas e suspeitassem de que as sinapses colinérgicas do SNC poderiam ser ainda mais diferentes, a diversidade molecular vai muito mais além, e seu significado funcional vai lentamente emergindo.

A ação diferente de agonistas e antagonistas sobre as sinapses neuromusculares e ganglionares tem importância prática e reflete principalmente as diferenças existentes entre os receptores nicotínicos musculares e neuronais ([Tabela 13.1](#)).

Receptores muscarínicos

Os receptores muscarínicos são típicos receptores acoplados à proteína G ([Cap. 3](#)), e são conhecidos cinco subtipos moleculares (M_1 - M_5). Os subtipos com numeração ímpar (M_1 , M_3 e M_5) acoplam-se à proteína G_q para ativar a via de fosfatos de inositol ([Cap. 3](#)); enquanto os receptores de número par (M_2 , M_4) abrem os canais de potássio (K_{ATP}) e causam hiperpolarização membranar e também atuam através das proteínas G_i para inibir a adenilato ciclase e, assim, reduzir o AMPc intracelular. Ambos os grupos ativam a via das MAP quinases. A localização e a farmacologia desses subtipos estão resumidas na [Tabela 13.2](#).

Tabela 13.2**Subtipos de receptores muscarínicos^a**

	M ₁ ("neuronal")	M ₂ ("cardíacos")	M ₃ ("glandulares/do músculo liso")	M ₄	M ₅
Principais localizações	Gânglios autônomos (incluindo os gânglios intramurais no estômago) Glândulas: salivar, lacrimal etc. Córtex cerebral	Coração: átrios SNC: amplamente distribuídos	Glândulas exócrinas: gástricas (células parietais secretoras de ácido), salivares etc. Musculatura lisa: trato gastrointestinal, olhos, vias aéreas, bexiga Vasos sanguíneos: endotélio	SNC	SNC: expressão muito localizada na substância negra Glândulas salivares Íris/músculo ciliar
Resposta celular	↑ IP ₃ , DAG Despolarização Excitação (peps lento) ↓ condutância ao K ⁺	↓ AMPc Inibição ↓ condutância ao Ca ²⁺ ↑ condutância ao K ⁺	↑ IP ₃ Estimulação ↑ [Ca ²⁺] _i	↓ AMPc Inibição	↑ IP ₃ Excitação
Resposta funcional	Estimulação do SNC (? melhora da cognição) Secreção gástrica	Inibição cardíaca Inibição neural Efeitos muscarínicos centrais (p. ex., tremor, e hipotermia)	Secreção gástrica, salivar Contração da musculatura lisa gastrointestinal Acomodação ocular Vasodilatação	Aumento da locomoção	Desconhecida
Agonistas não seletivos (consulte também a Tabela 13.3)	Acetilcolina Carbacol Oxotremorina Pilocarpina Betanecol				
Agonistas seletivos	McNA343		Cevimelina		
Antagonistas não seletivos (consulte também a Tabela 13.5)	Atropina Dicicloverina Tolterodina Oxibutinina Ipratrópio				
Agonistas seletivos	Pirenzepina Toxina mamba MT7	Galamina (pág. 158)	Darifenacina	Toxina mamba MT3	

SNC, sistema nervoso central; DAG, diacilglicerol; peps, potencial excitatório pós-sináptico; IP₃, trifosfato de inositol.

Os fármacos em utilização clínica estão em **negrito**.

^aEsta tabela mostra apenas os subtipos predominantes expressos em tecidos de mamíferos. Para maior detalhamento, [Capítulo 39](#) e revisão de [Kalamida et al. \(2007\)](#).

Os receptores M₁ (neuronal) são encontrados principalmente em neurônios do SNC, em neurônios periféricos e nas células parietais do estômago. Atuam como mediadores dos efeitos excitatórios como, por exemplo, a excitação muscarínica lenta mediada pela ACh

nos gânglios simpáticos (Cap. 12) e em neurônios centrais. Essa excitação é produzida por diminuição da condutância ao K^+ , que provoca despolarização da membrana. A deficiência desse tipo de efeito mediado pela ACh no cérebro está possivelmente associada à demência (Cap. 40), embora camundongos transgênicos “nocaute” para o receptor M_1 apresentem apenas uma leve disfunção cognitiva (Wess *et al.*, 2007). Os receptores M_1 também estão envolvidos no aumento da secreção ácida do estômago que ocorre após estimulação vagal (Cap. 30).

Os receptores M_2 (cardíacos) estão presentes no coração e também nas terminações pré-sinápticas de neurônios centrais e periféricos. Exercem efeitos inibitórios, principalmente por meio do aumento da condutância ao K^+ e da inibição dos canais de cálcio (Cap. 4). A ativação desses receptores é responsável pela inibição colinérgica do coração, bem como pela inibição pré-sináptica no SNC e na periferia (Cap. 12). Os receptores M_2 também são expressos juntamente com os receptores M_3 no músculo liso das vísceras e contribuem para o efeito estimulante da musculatura lisa, próprio dos agonistas muscarínicos em vários órgãos.

Os receptores M_3 (glandulares/do músculo liso) produzem principalmente efeitos excitatórios; ou seja, estimulação das secreções glandulares (salivares, brônquicas, sudoríparas etc.) e contração do músculo liso das vísceras. Os receptores M_3 também atuam como mediadores do relaxamento da musculatura lisa (principalmente vascular), que resulta da liberação de óxido nítrico das células endoteliais vizinhas (Cap. 20). Os receptores M_3 também estão presentes em locais específicos do SNC (Cap. 39).

Os receptores M_4 e M_5 estão em grande parte restritos ao SNC, e seu papel funcional não está bem esclarecido, embora camundongos desprovidos desses receptores mostrem alterações comportamentais (Wess *et al.*, 2007). Descobriu-se recentemente que a secreção de citocinas pelos linfócitos e outras células é regulada pelos receptores M_1 e M_3 , enquanto os receptores M_2 e M_4 afetam a proliferação celular em diferentes situações, abrindo a possibilidade de novos papéis terapêuticos para os ligantes de receptores muscarínicos (Wessler & Kirkpatrick, 2008).

A região de ligação do agonista é altamente conservada entre os diferentes subtipos, em que as tentativas de desenvolver agonistas e antagonistas seletivos apresentaram um sucesso limitado. A maioria dos agonistas conhecidos é composta de substâncias não seletivas, embora dois compostos experimentais (o **McNA343** e a **oxotremorina**) sejam seletivos para os receptores M_1 , em que o **carbacol** é relativamente inativo. A **cevimelina**, um agonista receptor M_3 seletivo, é utilizada para melhorar a secreção salivar e lacrimal na síndrome de Sjögren, uma doença autoimune caracterizada por secura na boca e nos olhos. É possível que novos ligantes alostéricos do mAChR, localizados fora do domínio de ligação do agonista (Cap. 3, Fig. 3-7), sejam capazes de possibilitar melhor seletividade dos fármacos que atuam nesta classe importante de receptores (Conn *et al.*, 2009).

Existe maior seletividade entre os antagonistas. Embora a maioria dos antagonistas muscarínicos clássicos (p. ex., **atropina**, **hioscina**) seja não seletiva, a **pirenzepina** (anteriormente utilizada no tratamento de úlceras pépticas) é seletiva dos receptores M_1 e

a **darifenacina** (utilizada na incontinência urinária em adultos com instabilidade do músculo detrusor, conhecida como “bexiga hiperativa”) é seletiva dos receptores M_3 . A **galamina**, antes utilizada como um bloqueador neuromuscular, é também seletiva, embora pouco, do antagonista receptor M_2 .¹ As toxinas do veneno da mamba verde demonstraram ser antagonistas altamente seletivos dos mAChR ([Tabela 13.2](#)).

Fisiologia da transmissão colinérgica

A fisiologia da neurotransmissão colinérgica é descrita em detalhes por [Nicholls et al. \(2012\)](#). A [Figura 13.2](#) mostra as principais maneiras pelas quais os fármacos podem afetar a transmissão colinérgica.



Receptores da acetilcolina

- São basicamente divididos em dois subtipos: os nicotínicos e os muscarínicos.
 - Os receptores nicotínicos estão ligados diretamente a canais de cátions e medeiam a transmissão sináptica excitatória rápida na junção neuromuscular, nos gânglios autônomos e em vários locais do sistema nervoso central (SNC). Os receptores nicotínicos musculares e neuronais diferem quanto à estrutura molecular e à farmacologia.
 - Os receptores muscarínicos e nicotínicos são encontrados tanto na região pré-sináptica quanto na pós-sináptica e agem regulando a liberação do transmissor.
 - Os receptores muscarínicos estão acoplados à proteína G e produzem:
 - Ativação da fosfolipase C (e, conseqüentemente, a formação de trifosfato de inositol e diacilglicerol como segundos mensageiros)
 - Inibição da adenilil ciclase
 - Ativação dos canais de potássio ou inibição dos canais de cálcio.
- Os receptores muscarínicos medeiam os efeitos da acetilcolina nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas (principalmente no coração, nos músculos lisos e nas glândulas) e contribuem para a estimulação ganglionar. São encontrados em muitas partes do SNC.
- Há três tipos principais de receptores muscarínicos:
 - Receptores M_1 (“neurais”), que produzem a excitação lenta dos gânglios. São bloqueados de modo seletivo pela **pirenzepina**
 - Receptores M_2 (“cardíacos”), que provocam a diminuição da frequência cardíaca e da força de contração (principalmente dos átrios). São bloqueados de modo seletivo pela **galamina**. Os receptores M_2 também medeiam a inibição pré-sináptica
 - Receptores M_3 (“glandulares”), que são responsáveis por fenômenos como secreção, contração dos músculos lisos das vísceras e relaxamento vascular. A **cevimelina** é um agonista seletivo de M_3 .
- Dois outros subtipos moleculares de receptores muscarínicos, M_4 e M_5 , são encontrados principalmente no SNC.
- Todos os receptores muscarínicos são ativados pela acetilcolina e bloqueados pela **atropina**. Há também agonistas e antagonistas seletivos para cada subtipo.

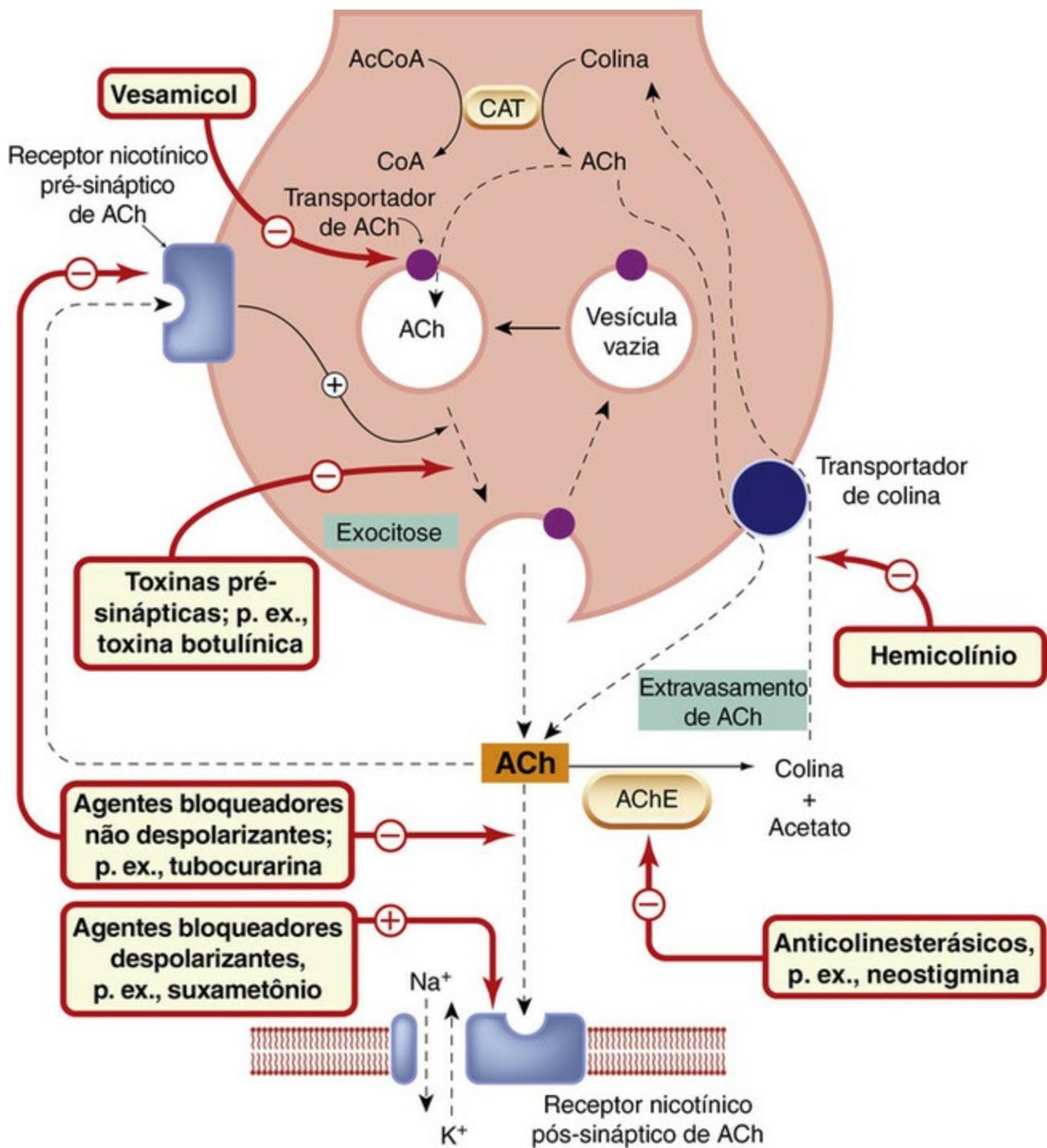


FIG. 13.2 Eventos e locais de ação dos fármacos em uma sinapse colinérgica nicotínica. A figura mostra a acetilcolina (ACh) agindo na região pós-sináptica sobre um receptor nicotínico que controla um canal de cátions (p. ex., na sinapse neuromuscular ou ganglionar) e também sobre um receptor nicotínico pré-sináptico que atua facilitando a liberação de ACh durante atividade sináptica sustentada. A terminação nervosa também contém acetilcolinesterase (não mostrada); quando essa enzima é inibida, há aumento da quantidade de ACh livre e da taxa de extravasamento de ACh por meio do transportador de colina. Em condições normais, esse extravasamento de ACh é insignificante. Nas junções colinérgicas muscarínicas (p. ex., coração, músculo liso, glândulas exócrinas), tanto os receptores pós-sinápticos quanto os pré-sinápticos (inibitórios) são do tipo muscarínico. AcCoA, acetil-coenzima A; AChE, acetilcolinesterase; CAT, colina acetiltransferase; CoA, coenzima A.

Síntese e liberação de acetilcolina

A ACh é sintetizada no interior da terminação nervosa a partir da colina, que é levada

para dentro da terminação por um transportador específico (Cap. 12), semelhante ao que opera com muitos transmissores. A diferença é que esse carregador transporta o precursor, a colina, e não a ACh; por isso, ele não é importante para o término da ação do transmissor. Em geral, a concentração de colina no sangue e nos líquidos corporais é de aproximadamente 10 $\mu\text{mol/l}$; no entanto, na imediata vizinhança das terminações nervosas colinérgicas, essa concentração aumenta provavelmente para cerca de 1 mmol/l , quando a ACh liberada é hidrolisada, e mais de 50% dessa colina é geralmente recapturada pelas terminações nervosas. A colina livre dentro da terminação nervosa é acetilada por uma enzima citosólica, a *colina acetiltransferase* (CAT), que transfere o grupo acetil da acetil-coenzima A. Aparentemente, o processo limitante da velocidade de síntese da acetilcolina é o transporte de colina, que é determinado pela concentração extracelular de colina e, desse modo, está ligado à velocidade que a ACh é liberada (Fig. 13.2). A *colinesterase* está presente nas terminações nervosas pré-sinápticas, e a ACh é continuamente hidrolisada e resintetizada. A inibição da colinesterase da terminação nervosa provoca um acúmulo de ACh “excedente” no citosol, que não fica disponível para liberação pelos impulsos nervosos (embora possa sair da terminação através do transportador de colina). Contudo, a maior parte da ACh sintetizada é armazenada em vesículas sinápticas, em que sua concentração é muito alta (cerca de 100 mmol/l). A liberação das vesículas ocorre por exocitose desencadeada pela entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa (Cap. 4).

As vesículas colinérgicas acumulam ACh ativamente por meio de um transportador específico, que pertence à família de transportadores de aminas descrita no Capítulo 12. O acúmulo de ACh está relacionado com o grande gradiente eletroquímico associado aos prótons que existem entre as organelas intracelulares ácidas e o citosol; esse acúmulo é bloqueado de modo seletivo pelo fármaco experimental **vesamicol**. Após sua liberação, a ACh difunde-se através da fenda sináptica e combina-se com os receptores situados na célula pós-sináptica. Parte da ACh perde-se no caminho ao ser hidrolisada pela *acetilcolinesterase* (AChE), uma enzima que permanece ligada à membrana basal e encontrada entre as membranas pré e pós-sinápticas. Nas sinapses colinérgicas rápidas (p. ex., sinapses neuromusculares e ganglionares), mas não nas lentas (músculo liso, células glandulares, coração etc.), a ACh liberada é hidrolisada muito rapidamente (dentro de 1 ms), de modo que seu tempo de ação é muito curto.

▼ Na junção neuromuscular, que é uma sinapse altamente especializada, um único impulso nervoso libera aproximadamente 300 vesículas sinápticas (no total, quase 3 milhões de moléculas de ACh) das terminações nervosas que inervam uma única fibra muscular, as quais contêm, reunidas, em torno de 3 milhões de vesículas sinápticas. Aproximadamente 2 milhões de moléculas de ACh combinam-se com receptores (há cerca de 30 milhões de receptores em cada fibra muscular), e as moléculas restantes são hidrolisadas sem alcançar um receptor. As moléculas de ACh permanecem ligadas aos receptores por cerca de 2 ms, em média, e são rapidamente hidrolisadas após se dissociarem deles, de modo que não se combinam com um segundo receptor. Como consequência, a ação do transmissor é muito rápida e breve, o que é importante para

uma sinapse que tem de dar início a respostas musculares rápidas e que pode ter de transmitir com fidelidade sinais em alta frequência. As células musculares são muito maiores que os neurônios e requerem uma quantidade muito maior de corrente sináptica para gerar um potencial de ação. Assim, todos os eventos químicos ocorrem em uma escala muito maior que em uma sinapse neuronal; o número de moléculas do transmissor em um *quantum*, o número de *quanta* liberado e o número de receptores ativados por cada *quantum* são todos 10 a 100 vezes maiores. Nosso cérebro seria enorme, mas não muito brilhante, se suas sinapses fossem construídas na escala industrial da junção neuromuscular.

Modulação pré-sináptica

A liberação da ACh é regulada por mediadores, inclusive pela própria ACh, que agem sobre os receptores pré-sinápticos, conforme discutido no [Capítulo 12](#). Nas terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares, os receptores M2 inibitórios participam da autoinibição da liberação da ACh; outros mediadores, como a norepinefrina, também inibem a liberação da ACh ([Cap. 12](#)). Por outro lado, na junção neuromuscular, os receptores nicotínicos pré-sinápticos facilitam a liberação da ACh, um mecanismo que pode permitir à sinapse funcionar de modo apropriado durante uma atividade prolongada de alta frequência, enquanto, tal como mencionado anteriormente, os nAChRs pré-sinápticos do sistema nervoso central tanto facilitam como inibem a liberação de outros mediadores.

Eventos elétricos da transmissão nas sinapses colinérgicas rápidas

Ao agir sobre a membrana pós-sináptica de uma sinapse nicotínica (neuromuscular ou ganglionar), a acetilcolina provoca grande aumento na permeabilidade dessa membrana a cátions, particularmente ao Na^+ e ao K^+ e, em menor grau, ao Ca^{2+} . O influxo de Na^+ resultante despolariza a membrana pós-sináptica. Essa despolarização mediada por transmissor é denominada *potencial de placa terminal (ppt)* em uma fibra muscular esquelética, ou *potencial excitatório pós-sináptico rápido (peps rápido)* na sinapse ganglionar. Em uma fibra muscular, um ppt localizado espalha-se para as partes adjacentes eletricamente excitáveis da fibra muscular; quando sua amplitude alcança o limiar de excitabilidade, inicia-se um potencial de ação, que se propaga para o restante da fibra e desencadeia uma contração ([Cap. 4](#)).

Em uma célula nervosa, a despolarização do corpo celular ou de um dendrito pelo peps rápido produz um fluxo de corrente local. Essa corrente despolariza a região do cone axonal da célula, de onde se inicia um potencial de ação, se o peps for grande o suficiente. A [Figura 13.3](#) mostra que a **tubocurarina**, um fármaco que bloqueia os receptores pós-sinápticos da ACh, reduz a amplitude do peps rápido até que ele não seja mais capaz de dar início a um potencial de ação, embora a célula ainda seja capaz de responder quando estimulada eletricamente. A maioria das células ganglionares é

alimentada por vários axônios pré-sinápticos, e é necessário que exista atividade em mais que uma em simultâneo para formar a ação celular pós-ganglionar (ação integrativa). Na junção neuromuscular, apenas uma fibra nervosa alimenta cada fibra muscular – tal como uma estação de transmissão em uma linha de telégrafo, a sinapse assegura uma transmissão 1:1 fiável apesar da impedância defasada entre a fina fibra nervosa e a fibra muscular ser muito maior. A amplitude do ppt é normalmente mais que suficiente para dar início a um potencial de ação – de fato, a transmissão ainda ocorre quando o ppt é reduzido em 70 a 80%, e apresenta uma larga margem de segurança, de modo que flutuações na liberação do transmissor (p. ex., durante uma estimulação repetitiva) não afetam a transmissão.

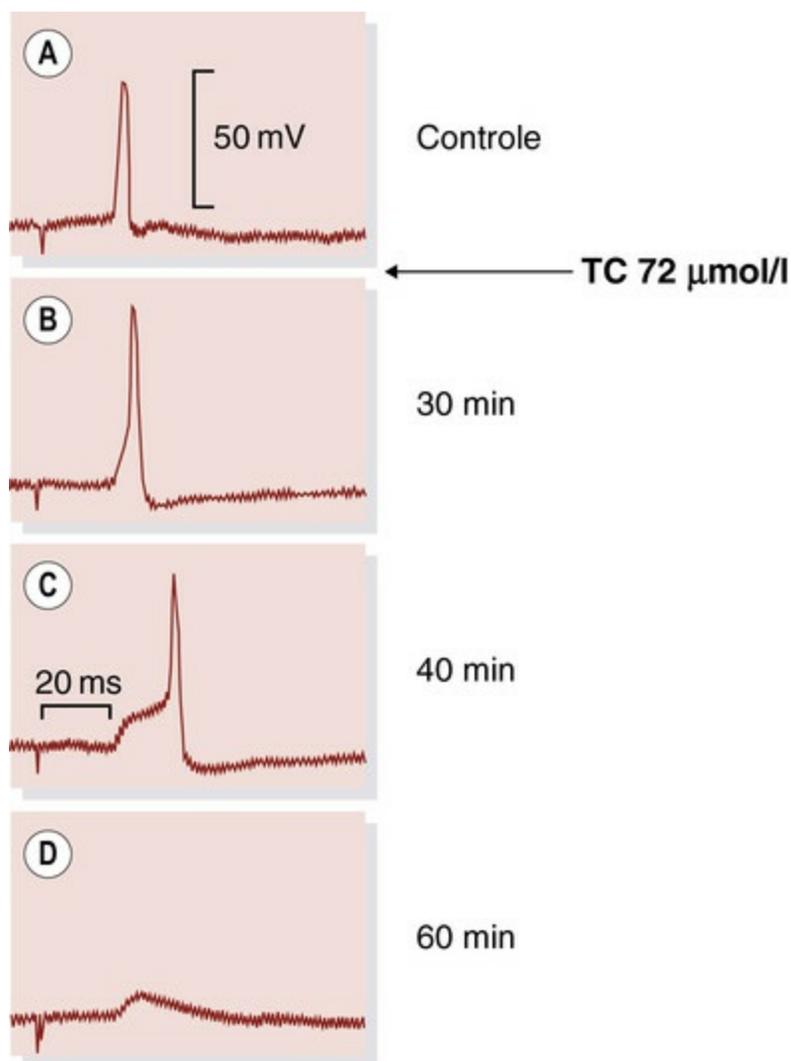


FIG. 13.3 Transmissão colinérgica em uma célula ganglionar autônoma.

Os registros foram obtidos de uma célula ganglionar parassimpática de cobra por meio de um microeletrodo intracelular. O artefato observado no início de cada traçado mostra o momento da estimulação do nervo pré-ganglionar. A tubocurarina (TC), um antagonista da acetilcolina, torna o peps menor. No registro [C], ele foi apenas o suficiente para desencadear o potencial de ação e, em [D], ficou abaixo do limiar. Após o bloqueio completo, a estimulação antidrômica (não mostrada) ainda produzirá um potencial de ação (conferir bloqueio por despolarização, Fig. 13.4). (De Blackman JG et al. 1969 J Physiol 201, 723.)

▼ A transmissão que ocorre na sinapse ganglionar é mais complexa que na junção

neuromuscular. Embora o evento primário em ambas seja o ppt ou o peps rápido produzidos pela ACh agindo sobre os receptores nicotínicos, ele é seguido, no gânglio, por uma sucessão de respostas pós-sinápticas muito mais lentas:

- *Um potencial inibitório (hiperpolarizante) pós-sináptico lento (pips lento)* que dura de 2 a 5 segundos. Esse fenômeno reflete principalmente aumento da condutância ao K^+ mediada por receptores muscarínicos (M_2), mas outros transmissores, como a dopamina e a adenosina, também contribuem.
- *Um peps lento*, que dura cerca de 10 segundos. Esse fenômeno é produzido pela ACh agindo sobre receptores M_1 , que fecham os canais de potássio.
- *Um peps lento tardio*, que dura de 1 a 2 minutos. Acredita-se que esse fenômeno seja mediado por um cotransmissor peptídico, que pode ser a substância P em alguns gânglios e um peptídeo semelhante ao hormônio liberador de gonadotrofinas em outros (Cap. 12). Assim como o peps lento, o peps lento tardio é produzido por diminuição da condutância ao K^+ .

Bloqueio por despolarização

▼ O bloqueio por despolarização ocorre nas sinapses colinérgicas quando os receptores nicotínicos excitatórios são ativados de modo persistente, e resulta da diminuição da excitabilidade elétrica da célula pós-sináptica. A Figura 13.4 ilustra esse processo. A aplicação de nicotina a um gânglio simpático ativa os receptores nicotínicos excitatórios e causa a despolarização da célula, que inicialmente leva à descarga de potenciais de ação. Após alguns segundos, essa descarga cessa, e a transmissão é bloqueada. A perda de excitabilidade elétrica nesse momento é demonstrada pelo fato de que estímulos elétricos também não são capazes de produzir um potencial de ação. A principal razão para a perda da excitabilidade elétrica durante um período de despolarização mantida consiste no fato de que os canais de sódio sensíveis à voltagem (Cap. 4) se tornam inativados (*i. e.*, refratários) e não são mais capazes de se abrir em resposta a um estímulo despolarizante breve.

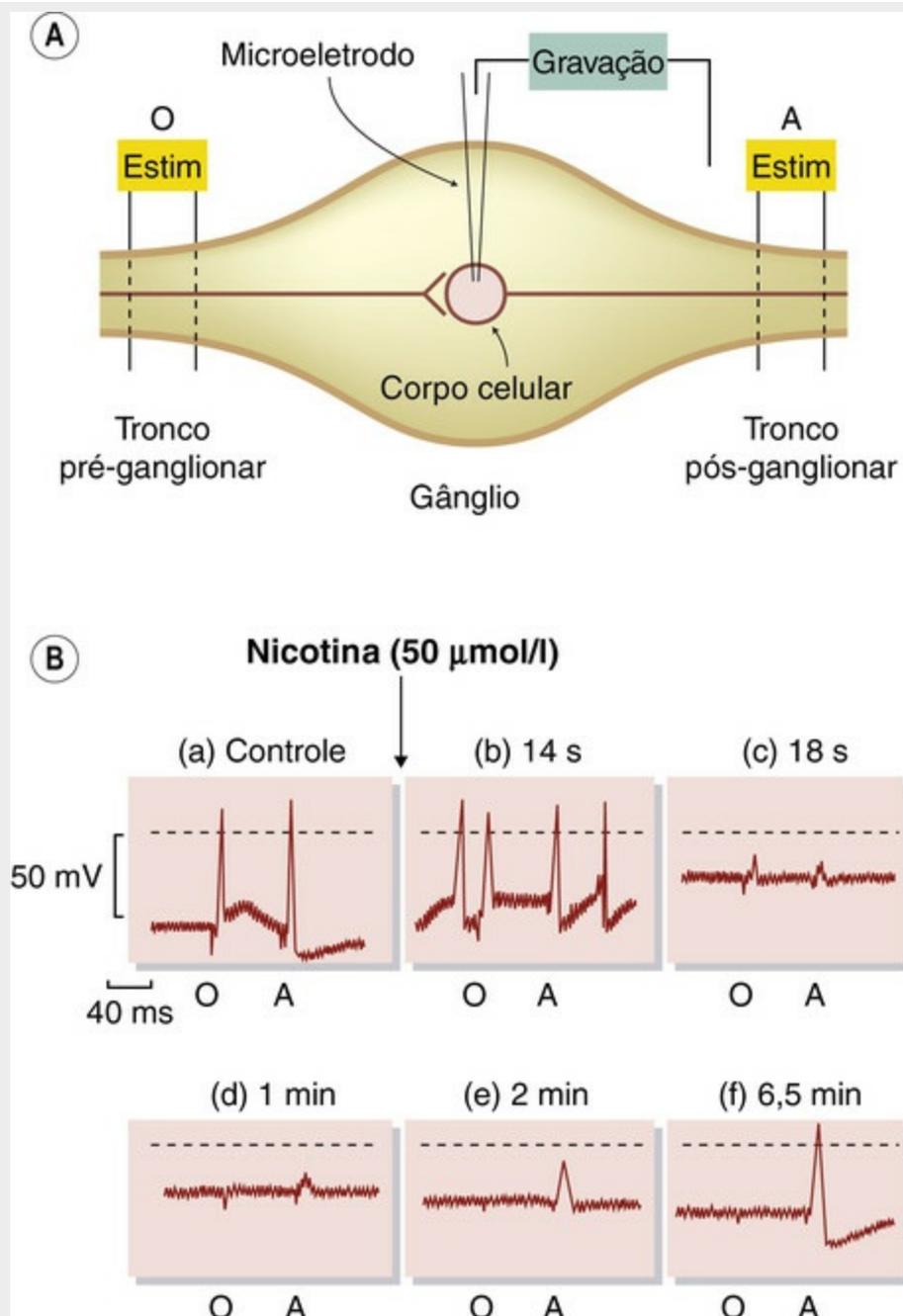


FIG. 13.4 Bloqueio por despolarização da transmissão ganglionar pela nicotina.

[A] Sistema utilizado para o registro intracelular de células ganglionares simpáticas de rã, mostrando a localização dos eletrodos de estimulação (estim) ortodrômica (O) e antidrômica (A). A estimulação em O excita a célula através da sinapse colinérgica, enquanto a estimulação em A a excita pela propagação elétrica do potencial de ação. [B] Efeito da nicotina: (a) Registros de controle. O potencial de membrana é de -55 mV (linha tracejada = 0 mV), e a célula responde tanto a O quanto a A. (b) Logo após a adição de nicotina, a célula fica levemente despolarizada e espontaneamente ativa, mas ainda é capaz de responder a O e a A (c e d). A célula está ainda mais despolarizada, a -25 mV, e produz apenas um vestígio de potencial de ação. O fato de a célula não responder a A mostra que ela está eletricamente inexcitável (e e f). Na presença contínua de nicotina, a célula repolariza-se e recobra a sua capacidade de responder a A, mas ainda não responde a O porque os receptores da ACh estão dessensibilizados pela ação da nicotina. (De Ginsborg BL, Guerrero S 1964 J Physiol 172, 189.)

Um segundo tipo de efeito também pode ser visto no experimento mostrado na [Figura 13.4](#). Depois de a nicotina ter agido por vários minutos, a célula se repolariza parcialmente, e sua excitabilidade elétrica retorna; no entanto, apesar disso, a transmissão permanece bloqueada. Esse tipo de bloqueio secundário, *não*

despolarizante, também ocorre na junção neuromuscular, quando são utilizadas doses repetidas do fármaco despolarizante **suxametônio**² (mais adiante). O principal fator responsável pelo bloqueio secundário (conhecido clinicamente como *bloqueio de fase II*) parece ser a dessensibilização dos receptores (Cap. 2). Essa dessensibilização faz com que a ação despolarizante do fármaco bloqueador decline, mas a transmissão permanece bloqueada porque os receptores estão dessensibilizados a ACh.



Transmissão colinérgica

- A síntese da acetilcolina (ACh) requer:
 - Colina, que penetra no neurônio com o auxílio de transportadores
 - Acetilação da colina, que utiliza a acetil-coenzima A como fonte de grupos acetil e envolve a colina acetiltransferase, uma enzima citosólica encontrada apenas em neurônios colinérgicos.
- A ACh é armazenada em concentrações elevadas no interior de vesículas sinápticas, e sua entrada nessas vesículas é feita por intermédio de transportadores.
- A liberação de ACh ocorre por exocitose mediada por Ca^{2+} . Na junção neuromuscular, um impulso nervoso pré-sináptico libera de 100 a 500 vesículas.
- Na junção neuromuscular, a ACh age sobre receptores nicotínicos promovendo abertura de canais de cátions. A abertura desses canais produz uma rápida despolarização (potencial de placa terminal), que normalmente dá início a um potencial de ação na fibra muscular. A transmissão em outras sinapses colinérgicas “rápidas” (p. ex., ganglionares) é semelhante.
- Nas sinapses colinérgicas “rápidas”, a ACh é hidrolisada dentro de aproximadamente 1 ms pela acetilcolinesterase; por essa razão, um potencial de ação pré-sináptico produz apenas um potencial de ação pós-sináptico.
- A transmissão mediada por receptores muscarínicos é muito mais lenta, e as estruturas sinápticas não estão tão bem definidas. Em muitas situações, a ACh atua como um modulador em vez de agir como um transmissor direto.
- Principais mecanismos do bloqueio farmacológico: inibição da captação da colina, inibição da liberação de ACh, bloqueio dos receptores pós-sinápticos ou dos canais iônicos e despolarização pós-sináptica persistente.

²Conhecido nos Estados Unidos como **succinilcolina**.

Efeitos de fármacos sobre a transmissão colinérgica

Como mostra a [Figura 13.2](#), alguns fármacos são capazes de influenciar a transmissão colinérgica tanto agindo como agonistas ou antagonistas sobre os receptores pós-sinápticos da ACh ([Tabelas 13.1](#) e [13.2](#)) quanto afetando a liberação ou a destruição da ACh endógena.

No restante deste capítulo, descreveremos os seguintes grupos de fármacos, subdivididos de acordo com seu local fisiológico de ação:

- Agonistas muscarínicos.
- Antagonistas muscarínicos.
- Fármacos estimulantes ganglionares.
- Fármacos bloqueadores ganglionares.
- Fármacos bloqueadores neuromusculares.
- Anticolinesterásicos e outros fármacos que intensificam a transmissão colinérgica.

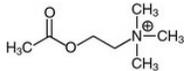
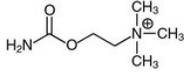
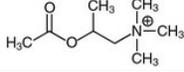
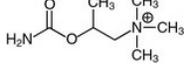
Fármacos que afetam os receptores muscarínicos

Agonistas muscarínicos

Relações estrutura-atividade

Os agonistas muscarínicos, tomados como um grupo, são frequentemente denominados *parassimpatomiméticos*, porque os principais efeitos que produzem no animal inteiro se assemelham aos resultantes da estimulação parassimpática. As estruturas de ésteres de colina e acetilcolina relacionadas são apresentadas na [Tabela 13.3](#). Eles são agonistas, tanto de receptores muscarínicos quanto nicotínicos, mas atuam de modo mais potente sobre os muscarínicos ([Fig. 13.1](#)). Atualmente, apenas o **betanecol**, a **pilocarpina** e a **cevimelina** são utilizados na prática clínica.

Tabela 13.3**Agonistas muscarínicos**

Fármaco	Estrutura	Especificidade pelo receptor		Hidrólise pela acetilcolinesterase	Usos clínicos
		Muscarínico	Nicotínico		
Acetilcolina		+++	+++	+++	Nenhum
Carbacol		++	+++	-	Nenhum
Metacolina		+++	+	++	Nenhum
Betanecol		+++	-	-	Hipotonia da bexiga ^a e do trato gastrointestinal
Muscarina		+++	-	-	Nenhum ^b
Pilocarpina		++	-	-	Glaucoma
Oxotremorina		++	-	-	Nenhum
Cevimelina		++ ^c	-	-	Síndrome de Sjögren (para aumento da secreção salivar e lacrimal)

^aÉ necessário, primeiramente, assegurar-se de que não há obstrução do colo da bexiga.

^bCausa de um tipo de envenenamento por cogumelos.

^cSeletivo para receptores M₃.

As características-chave da molécula da ACh importantes para sua atividade são o grupo amônio quaternário, que contém uma carga positiva, e o grupo éster, que apresenta uma carga negativa parcial e é suscetível à hidrólise rápida pela colinesterase. As variantes da estrutura éster da colina ([Tabela 13.3](#)) têm o efeito de reduzir a suscetibilidade do composto à hidrólise pela colinesterase e de alterar a atividade relativa sobre os receptores muscarínicos e nicotínicos.

O **carbacol** e a **metacolina** são utilizados como ferramentas experimentais. O betanecol, que é um híbrido dessas duas moléculas, é resistente à hidrólise e seletivo para os receptores muscarínicos, sendo ocasionalmente empregado na clínica (quadro clínico, [pág. 164](#)). A pilocarpina é um agonista parcial e exibe alguma seletividade na estimulação da secreção das glândulas sudoríparas, salivares, lacrimais e brônquicas e na contração do músculo liso da íris (mais adiante), com efeitos modestos sobre o músculo liso gastrointestinal e o coração.

Efeitos dos agonistas muscarínicos

As principais ações dos agonistas muscarínicos são facilmente compreendidas quando se têm em mente as funções do sistema nervoso parassimpático.

Efeitos cardiovasculares. Estes incluem diminuição da frequência e débito cardíacos devido tanto ao reduzido ritmo cardíaco como a uma baixa contração das aurículas (os

ventrículos têm escassa inervação parassimpática e baixa sensibilidade a agonistas muscarínicos). Também ocorre vasodilatação generalizada (mediada pelo óxido nítrico, NO; [Cap. 20](#)) e, em combinação com um baixo débito cardíaco, produz uma queda acentuada da pressão arterial ([Fig. 13.1](#)). O mecanismo de ação dos agonistas muscarínicos no coração é abordado no [Capítulo 21](#) ([Fig. 21.7](#)).

Efeitos sobre a musculatura lisa. O músculo liso geralmente *se contrai* em uma resposta direta aos agonistas muscarínicos, por oposição ao efeito indireto através do NO no músculo liso vascular. A atividade peristáltica do trato gastrointestinal aumenta, o que pode causar dor em cólica, e a bexiga e o músculo liso dos brônquios também se contraem.

Efeitos sobre as secreções sudorípara, lacrimal, salivar e brônquica. Essas secreções resultam da estimulação de glândulas exócrinas. O efeito combinado da secreção brônquica com a constrição dos brônquios pode interferir na respiração.

Efeitos oculares. Esses efeitos são clinicamente importantes. Os nervos parassimpáticos que se dirigem para os olhos inervam o músculo constritor da pupila, cujas fibras estão dispostas concentricamente na íris, e o músculo ciliar, que ajusta a curvatura do cristalino ([Fig. 13.5](#)). A contração do músculo ciliar em resposta à ativação dos receptores muscarínicos traciona o corpo ciliar para frente e para dentro e, como consequência, relaxa a tensão sobre o ligamento suspensor do cristalino, possibilitando que o cristalino fique mais abaulado e que sua distância focal fique reduzida. Esse reflexo parassimpático é, portanto, necessário para que ocorra a acomodação dos olhos no momento em que se quer observar algo de perto. O músculo constritor da pupila é importante não só pelo fato de ajustar a pupila em resposta a alterações na intensidade da luz, mas também porque regula a pressão intraocular. O humor aquoso é secretado lenta e continuamente pelas células do epitélio que cobre o corpo ciliar e drena para o *canal de Schlemm* ([Fig. 13.5](#)), que corre ao redor do olho, próximo à margem externa da íris. Em geral, a pressão intraocular é de 10 a 15 mmHg acima da atmosférica, o que mantém o olho ligeiramente distendido. A pressão intraocular anormalmente elevada (que conduz ao *glaucoma*) lesa o olho, e é uma das causas mais comuns de cegueira passível de prevenção. No glaucoma agudo, a drenagem do humor aquoso é obstruída quando a pupila se dilata, porque uma prega de tecido da íris oclui o ângulo de drenagem, causando elevação da pressão intraocular. Nessas circunstâncias, a ativação do músculo constritor da pupila pelos agonistas muscarínicos reduz a pressão intraocular, embora tenha pouco efeito em um indivíduo normal. O aumento na tensão do músculo ciliar produzido por esses fármacos também pode desempenhar alguma função na melhora da drenagem ao rearranjar as trabéculas de tecido conjuntivo através das quais passa o canal de Schlemm. Os fármacos usados no tratamento do glaucoma estão resumidos na [Tabela 13.4](#).

Tabela 13.4

Fármacos que reduzem a pressão intraocular

Fármaco ^a	Mecanismo	Observações	Capítulo
Timolol , carteolol	Antagonista de receptor β -adrenérgico	Administrado como colírio, mas pode ainda causar efeitos adversos sistêmicos: bradicardia, broncoconstrição	14
Acetazolamida , dorzolamida	Inibidor da anidrase carbônica	A acetazolamida é administrada por via sistêmica Os efeitos adversos incluem diurese, perda de apetite, formigamento, neutropenia A dorzolamida é utilizada em colírio Os efeitos adversos incluem gosto amargo e sensação de queimação	29
Clonidina , apraclonidina	Antagonista de receptor α_2 -adrenérgico	Utilizadas como colírio	14
Latanoprost	Análogo de prostaglandina	Pode alterar a pigmentação da íris	17
Pilocarpina	Agonista muscarínico	Utilizada como colírio	Este capítulo
Ecotiopato	Anticolinesterásico	Utilizada como colírio Pode causar espasmos musculares e efeitos sistêmicos	Este capítulo

^aOs fármacos mais importantes estão indicados em negrito.

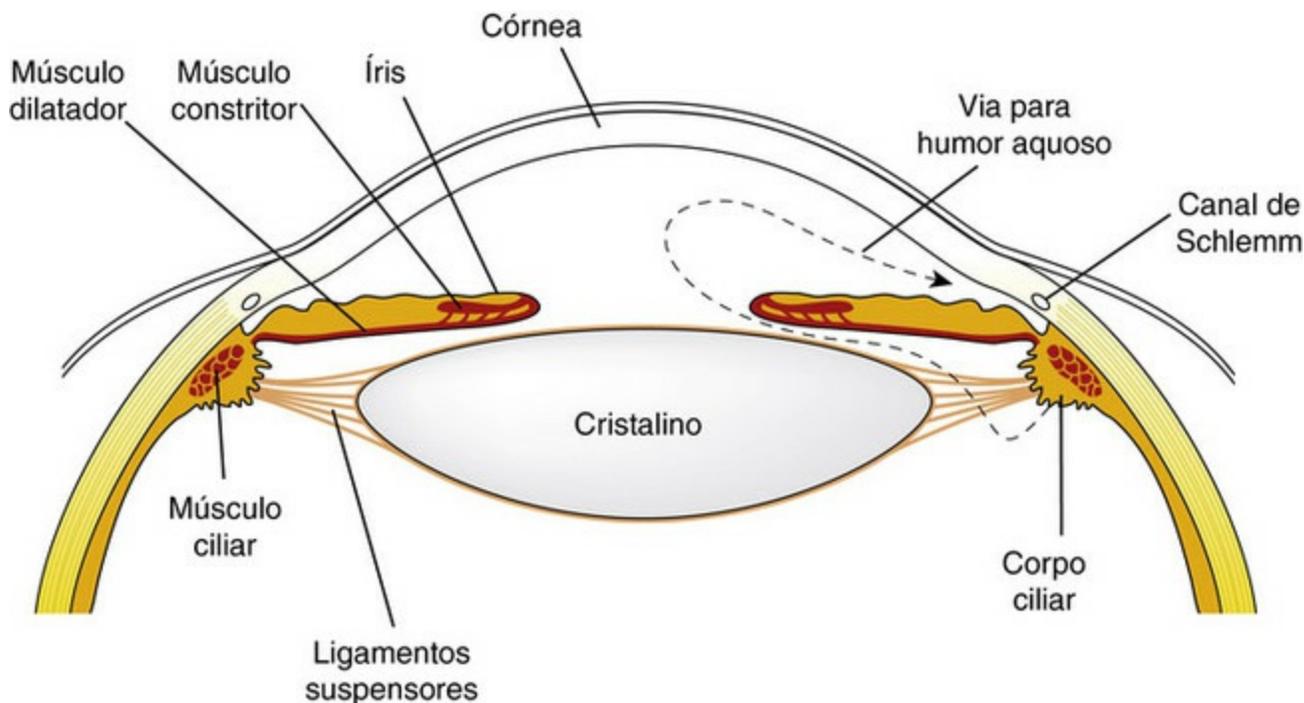


FIG. 13.5 Desenho da câmara anterior do olho, mostrando a via de drenagem do humor aquoso.

Além desses efeitos periféricos, os agonistas muscarínicos capazes de penetrar na barreira hematoencefálica produzem efeitos centrais acentuados como resultado da ativação principalmente dos receptores M_1 do cérebro. Esses efeitos incluem tremores, hipotermia e aumento da atividade locomotora, bem como melhora da cognição (Cap. 40).

Usos clínicos

Atualmente, existem poucos usos importantes para os agonistas muscarínicos (embora haja a esperança de que novos agentes mais seletivos possam mostrar-se úteis em diferentes distúrbios do SNC). Os usos clínicos atuais estão resumidos no quadro clínico (pág. 164).

Antagonistas muscarínicos

Os antagonistas dos receptores muscarínicos (*fármacos parassimpatolíticos*; Tabela 13.5) são antagonistas competitivos, cujas estruturas químicas geralmente contêm grupos éster e grupos básicos na mesma proporção encontrada na ACh, mas apresentam um grupo aromático volumoso em vez do grupo acetil. Os dois compostos de ocorrência natural, a **atropina** e a **hioscina** (também conhecida como **escopolamina**), são alcaloides encontrados em plantas solanáceas. A beladona (*Atropa belladonna*) contém principalmente atropina, enquanto o estramônio, ou figueira-do-inferno (*Datura stramonium*), contém, sobretudo, hioscina. São compostos de amônio quaternário suficientemente lipossolúveis para serem facilmente absorvidos no intestino ou no saco conjuntival e, vale destacar, para atravessar a barreira hematoencefálica. Os compostos de amônio quaternário, os quais apresentam ações periféricas muito similares àquelas produzidas pela atropina, não têm ações centrais pelo fato de não penetrarem no cérebro; trata-se do **butilbrometo de hioscina** e da **propantelina**. O **ipratrópio**, outro composto de amônio quaternário, é utilizado em inalações como broncodilatador. O **ciclopentolato** e a **tropicamida** são aminas terciárias desenvolvidas para uso oftálmico e administradas na forma de colírio. A **oxibutinina**, a **tolterodina** e a **darifenacina** (seletivas para os receptores M_3) são fármacos novos, que agem sobre a bexiga inibindo a micção, utilizados no tratamento da incontinência urinária. Produzem os efeitos indesejados típicos dos antagonistas muscarínicos, como boca seca, constipação e visão turva, mas esses efeitos são menos intensos que os provocados pelos fármacos mais antigos.



Usos clínicos dos agonistas muscarínicos e agentes relacionados

- O colírio de **pilocarpina** leva à constrição das pupilas (miose) e vem sendo utilizado para o tratamento de glaucoma (aumento da pressão intraocular).
- A **pilocarpina** ou o agonista seletivo de M_3 **cevimelina** podem ser utilizados para aumentar a produção da secreção salivar e lacrimal em pacientes com boca ou olhos secos (p. ex., após irritação, ou em pacientes com lesão autoimune de glândulas salivares ou lacrimais, como na síndrome de Sjögren).
- O **betanecol** ou a **distigmina** (um inibidor de colinesterase) são agora raramente utilizados como laxativos estimulantes ou para estimular o esvaziamento da bexiga.

Tabela 13.5

Antagonistas muscarínicos^a

Composto	Propriedades farmacológicas		Observações
Atropina	Antagonista não seletivo Bem absorvido por via oral Estimulante do SNC		Alcaloide da beladona Principais efeitos colaterais: retenção urinária, boca seca, visão turva A dicitoverina (dicitlomina) é similar e é empregada principalmente como agente antiespasmódico
Escopolamina	Similar à atropina Depressor do SNC		Alcaloide da beladona (também conhecido como hioscina) Causa sedação; os outros efeitos colaterais são similares aos da atropina
Butilbrometo de escopolamina	Similar à atropina, mas muito pouco absorvido e não tem efeitos sobre o SNC Ação bloqueadora ganglionar significativa		Derivado de amônio quaternário Fármacos similares englobam o metonitrato de atropina
Tiotrópio	Similar ao metonitrato de atropina Não inibe a depuração mucociliar dos brônquios		Composto de amônio quaternário O ipratrópio é similar
Tropicamida	Similar à atropina Pode elevar a pressão intraocular		–
Ciclopentolato	Similar à tropicamida		–
Darifenacina	Seletiva para receptores M ₃	Incontinência urinária	Poucos efeitos colaterais

Outros antagonistas muscarínicos não seletivos em uso clínico, com atividade e efeitos colaterais semelhantes, incluem oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, solifenacina e tróspio – um exemplo de desenvolvimento “eu também” das companhias farmacêuticas.

^aVer as estruturas químicas em Brunton L *et al.* 2006. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edn. McGraw-Hill, New York.

Efeitos dos antagonistas muscarínicos

Todos os antagonistas muscarínicos produzem basicamente efeitos periféricos semelhantes, embora alguns mostrem certo grau de seletividade, por exemplo, para o coração ou para a bexiga, o que reflete a heterogeneidade existente entre os receptores muscarínicos da ACh.

Os principais efeitos da atropina são:

Inibição de secreções. As glândulas salivares, lacrimais, brônquicas e sudoríparas são inibidas por doses muito baixas de atropina, e essa inibição deixa a pele e a boca desconfortavelmente secas. A secreção gástrica é apenas discretamente reduzida. A depuração mucociliar que ocorre no interior dos brônquios é inibida, de modo que secreções residuais tendem a se acumular nos pulmões. O ipratrópio não provoca esse efeito.

Efeitos sobre a frequência cardíaca. A atropina causa taquicardia por meio do bloqueio dos receptores muscarínicos cardíacos. A taquicardia é moderada, até 80 a 90 batimentos/min em humanos. Isso ocorre porque não há efeito sobre o sistema simpático, apenas inibição do tônus parassimpático tônico. A taquicardia é mais pronunciada em indivíduos jovens, nos quais o tônus vagal durante o repouso é mais acentuado; com frequência, está ausente em idosos. Em doses muito baixas, a atropina causa bradicardia paradoxal, possivelmente como consequência de uma ação central. A pressão arterial e a resposta do coração aos exercícios físicos não são afetadas.

Efeitos oculares. A administração de atropina torna a pupila dilatada (*midríase*) e não responsiva à luz. O relaxamento do músculo ciliar causa paralisia de acomodação (*cicloplegia*); por esse motivo, a visão para perto fica comprometida. A pressão intraocular pode subir; embora isso não seja importante para os indivíduos normais, pode ser problemático para os pacientes que sofrem de glaucoma de ângulo estreito.

Efeitos sobre o trato gastrointestinal. A atropina inibe a motilidade gastrointestinal, mas essa inibição ocorre somente com doses maiores que as que desencadeiam os outros efeitos listados, e não é completa. Isso acontece porque os transmissores excitatórios, com exceção da ACh, são importantes para o funcionamento normal do plexo mioentérico ([Cap. 12](#)). A atropina é utilizada em condições patológicas nas quais a motilidade gastrointestinal está aumentada. A pirenzepina, em virtude de sua seletividade para receptores M_1 , inibe a secreção ácida do estômago em doses que não afetam outros sistemas.

Efeitos sobre outros músculos lisos. A atropina provoca o relaxamento da musculatura lisa da árvore brônquica e dos tratos biliar e urinário. A broncoconstrição reflexa (p. ex., que ocorre durante a anestesia) é impedida pela atropina, ao passo que a broncoconstrição causada por mediadores locais, como a histamina e os leucotrienos (p. ex., na asma; [Cap. 28](#)), não é afetada. O músculo liso dos tratos biliar e urinário é apenas levemente afetado em indivíduos normais, provavelmente porque outros transmissores além da ACh ([Cap. 12](#)) são importantes nesses órgãos; contudo, a atropina e os fármacos semelhantes comumente precipitam o aparecimento da retenção urinária em homens idosos com hipertrofia prostática. A incontinência decorrente de excesso de atividade da bexiga é reduzida pelos antagonistas muscarínicos.

Efeitos sobre o SNC. A atropina produz principalmente efeitos excitatórios no SNC. Em doses baixas, causa leve inquietação; já doses mais altas provocam agitação e desorientação. No envenenamento pela atropina, que ocorre principalmente em crianças pequenas que ingerem bagas de beladona, a excitação e a irritabilidade acentuadas provocam hiperatividade e elevação considerável da temperatura corporal, que é intensificada pela perda da secreção de suor. Esses efeitos centrais são o resultado do bloqueio dos receptores muscarínicos do cérebro, e são revertidos por fármacos anticolinesterásicos como a **fisostigmina**, que têm sido usados no tratamento do envenenamento por atropina. Em doses baixas, a hioscina causa sedação intensa, mas provoca efeitos similares em doses altas. A hioscina também tem um útil efeito antiemético e é empregada para evitar a cinetose. Os antagonistas muscarínicos também afetam o sistema extrapiramidal, reduzindo os movimentos involuntários e a rigidez de

pacientes com doença de Parkinson (Cap. 40) e neutralizando os efeitos colaterais extrapiramidais de muitos fármacos antipsicóticos (Cap. 46).

Usos clínicos

Os principais usos dos antagonistas muscarínicos estão resumidos no quadro clínico (pág. 166).

Fármacos que afetam os gânglios autônomos

Estimulantes ganglionares

A maioria dos agonistas do nAChR atua ou nos receptores neuronais nACh (ganglionares e do sistema nervoso central) ou nos receptores musculares estriados (placa motora), mas não em ambos, exceto no caso da nicotina e da ACh (Tabela 13.6).

Tabela 13.6

Agonistas e antagonistas dos receptores nicotínicos

Fármaco(s)	Local principal	Tipo de ação	Observações
Agonistas			
Nicotina	Gânglios autônomos SNC	Estimulação seguida de bloqueio Estimulação	Capítulo 49
Lobelina	Gânglios autônomos	Estimulação	–
	Terminações nervosas sensitivas	Estimulação	
Epibatidina	Gânglios autônomos, SNC	Estimulação	Isolada da pele de rã Altamente potente Sem uso clínico
Vareniclina	SNC, gânglios autônomos	Estimulação	Usado para a dependência de nicotina (Cap. 49)
Suxametônio	Junção neuromuscular	Bloqueio por despolarização	Empregado na clínica como relaxante muscular
Decametônio	Junção neuromuscular	Bloqueio por despolarização	Sem uso clínico
Antagonistas			
Hexametônio	Gânglios autônomos	Bloqueio da transmissão	Sem uso clínico
Trimetafana	Gânglios autônomos	Bloqueio da transmissão	Redução da pressão arterial em cirurgia (uso raro)
Tubocurarina	Junção neuromuscular	Bloqueio da transmissão	Atualmente, seu uso é raro
Pancurônio Atracúrio Vecurônio	Junção neuromuscular	Bloqueio da transmissão	Amplamente utilizados como relaxantes musculares em anestesia

A **nicotina** e a **lobelina** são aminas terciárias encontradas nas folhas do tabaco e da lobélia, respectivamente. A nicotina faz parte do folclore da farmacologia, pois era a substância presente na ponta do pincel de Langley que estimulava as fibras musculares quando aplicada na região da placa motora terminal e que levou esse pesquisador a

postular, em 1905, a existência de uma “substância receptiva” situada na superfície das fibras (Cap. 12). A **epibatina**, encontrada na pele de sapos venenosos, é um agonista nicotínico muito potente, seletivo para receptores ganglionares e neuronais. Verificou-se, um tanto inesperadamente, que esse composto é um potente analgésico (Cap. 42), embora seus efeitos autônomos adversos tenham impedido sua utilização clínica. A **vareniclina**, um agonista sintético relativamente seletivo para os receptores neuronais, é utilizada (assim como a própria nicotina) para o tratamento da dependência de nicotina (Cap. 49). Por outro lado, esses fármacos são usados apenas como ferramentas experimentais.



Fármacos que atuam nos receptores muscarínicos

Agonistas muscarínicos

- Compostos importantes compreendem a **acetilcolina**, o **carbacol**, a **metacolina**, a **muscarina** e a **pilocarpina**. Apresentam diferenças quanto à seletividade muscarínica/nicotínica e quanto à suscetibilidade à colinesterase.
- Os principais efeitos são bradicardia e vasodilatação (dependente de endotélio), que provocam queda da pressão arterial; contração da musculatura lisa das vísceras (intestino, bexiga, brônquios etc.); secreções exócrinas, constrição da pupila e contração do músculo ciliar, que provocam diminuição da pressão intraocular.
- O principal uso é no tratamento do glaucoma (especialmente a **pilocarpina**).
- A maioria dos agonistas exibe pequena seletividade para algum subtipo de receptor, mas compostos mais seletivos estão em desenvolvimento.

Antagonistas muscarínicos

- Os compostos mais importantes são a **atropina**, a **escopolamina**, o **ipratrópio** e a **pirenzepina**.
- Os principais efeitos são inibição de secreções; taquicardia, dilatação da pupila e paralisia de acomodação; relaxamento da musculatura lisa (intestino, brônquios, trato biliar e bexiga); inibição da secreção ácida do estômago (sobretudo a **pirenzepina**); efeitos sobre o sistema nervoso central (principalmente efeitos excitatórios com a **atropina**; sedativos, inclusive amnésia, com a **hioscina**), além de efeitos antiemético e antiparkinsoniano.

Eles desencadeiam respostas periféricas complexas associadas à estimulação generalizada dos gânglios autônomos. Os efeitos da nicotina sobre o trato gastrointestinal e as glândulas sudoríparas são familiares para os fumantes neófitos (Cap. 49), embora geralmente insuficientes para agir como desestimulantes eficazes.

Fármacos bloqueadores ganglionares

Os fármacos bloqueadores ganglionares são utilizados de forma experimental para estudar a função autônoma, mas a sua utilização clínica está ultrapassada. O bloqueio ganglionar pode ocorrer através de vários mecanismos:

- Pela interferência na liberação da ACh, como ocorre na junção neuromuscular (Cap. 12).
- Pela despolarização prolongada. Após uma estimulação inicial, a nicotina (Fig. 13.4) é capaz de bloquear os gânglios dessa forma, assim como a própria ACh, que pode exercer uma ação contínua sobre a membrana pós-sináptica quando a colinesterase está inibida.
- Pela interferência na ação pós-sináptica da ACh. Os poucos fármacos bloqueadores ganglionares de importância clínica agem bloqueando os receptores nicotínicos neuronais ou os canais iônicos a eles associados.



Usos clínicos dos antagonistas muscarínicos

Cardiovascular

- No tratamento da bradicardia sinusal (p. ex., após infarto agudo do miocárdio; Cap. 21): **atropina**.

Oftálmico

- Na dilatação da pupila: por exemplo, colírio de **tropicamida** ou **ciclopentolato**.

Neurológico

- Na prevenção da cinetose: por exemplo, **hioscina** (por via oral ou transdérmica).
- No parkinsonismo (Cap. 40), principalmente para neutralizar os distúrbios de movimento causados por fármacos antipsicóticos (Cap. 46): por exemplo, **benzexol**, **benztropina**.

Respiratório

- Na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 28): **ipratrópio** ou **tiotrópio** por inalação.

Pré-medicação anestésica

- Para reduzir secreções: por exemplo, **atropina** e **hioscina** (os atuais anestésicos são pouco irritantes, Cap. 41; por essa razão, atualmente, esse uso é pouco importante.)

Gastrointestinal

- Para facilitar a endoscopia e a radiologia gastrointestinal ao relaxar a musculatura lisa gastrointestinal (ação antiespasmódica; Cap. 30); por exemplo, **hioscina**.
- Como antiespasmódico na síndrome do cólon irritável ou na doença diverticular do cólon; por exemplo, **dicloverina** (**dicloimina**).

▼ Há 65 anos, Paton e Zaimis investigaram um grupo de compostos biquaternários lineares. Compostos com cinco ou seis átomos de carbono (**hexametônio**, atualmente não é utilizado clinicamente, mas é conhecido como tendo sido o primeiro agente anti-hipertensor eficaz) na cadeia metileno ligando o dois grupos quaternários produziam bloqueio ganglionar.³

³Dada a sua semelhança estrutural com a ACh, inicialmente assumiu-se que esses compostos competiam com a ACh pelo seu local de ligação. No entanto, sabe-se agora que eles atuam principalmente no bloqueio dos canais iônicos e não dos receptores.

Efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares

Como seria de se esperar, os efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares são numerosos e complexos, pois ambas as divisões do sistema nervoso autônomo são bloqueadas de modo indiscriminado. A descrição do “homem de hexametônio” feita por Paton é perfeita:

▼ É um homem de cútis rosada, exceto quando permanece em pé em uma fila por longo tempo. Nessa situação, pode ficar pálido e desmaiar. Seu aperto de mão é quente e seco. É uma companhia calma e descontraída: por exemplo, é capaz de rir, mas não consegue chorar, porque não tem lágrimas. A história mais despuorada não o fará corar, e a pior das circunstâncias não o fará empalidecer. Seu colarinho e suas meias estão sempre limpos e com odor adocicado. Veste cinta, e quando encontrado na rua, pode estar um tanto inquieto (a cinta comprime o reservatório vascular visceral, e sua inquietude está relacionada com a manutenção do retorno venoso das pernas). Não gosta de falar muito, a não ser que tenha algo para umedecer a boca e a garganta secas. É hipermetrópe e fica facilmente cego diante de uma luz brilhante. A vermelhidão de seus olhos pode sugerir hábitos irregulares e, de fato, sua cabeça é um tanto fraca. No entanto, sempre se comporta como um cavalheiro e nunca arrota ou soluça. Costuma sentir frio e está sempre bem agasalhado. Mas sua saúde é boa: não tem frieiras, e as doenças da civilização moderna, a hipertensão e a úlcera péptica, não o afetam. É magro, porque tem pouco apetite, nunca sente fome, e seu estômago não ronca. Costuma ter prisão de ventre, por isso consome muita parafina líquida. Quando envelhecer, sofrerá de retenção urinária e disfunção erétil, mas não terá frequência, urgência nem estrangúria (*i. e.*, micção lenta e dolorosa). Não se sabe ao certo como será seu fim, mas, talvez, se não se cuidar, se comer cada vez menos e ficar cada vez mais frio, venha a afundar em um coma hipoglicêmico assintomático e morrerá, como foi proposto para o universo: um tipo de morte por entropia.

(De Paton WDM 1954. The principles of ganglion block. Lectures on the scientific basis of medicine, vol. 2.)

Na prática, o efeito principal é uma queda acentuada da pressão arterial, o que resulta principalmente no bloqueio dos gânglios simpáticos, que causa vasodilatação arteriolar e

o bloqueio dos reflexos cardiovasculares. Em particular, a venoconstrição, que ocorre geralmente quando uma pessoa fica em pé e é necessária para impedir que a pressão venosa central (e, portanto, o débito cardíaco) caia abruptamente, está reduzida. O ato de ficar em pé, portanto, causa queda súbita da pressão arterial (*hipotensão postural*) que pode causar desmaios. De modo semelhante, a vasodilatação dos vasos da musculatura esquelética que ocorre durante o exercício físico costuma ser acompanhada de vasoconstrição em outros locais (p. ex., na área esplâncnica) produzida pela atividade simpática. Quando essa adaptação não ocorre, a resistência periférica total cai e a pressão arterial também (*hipotensão pós-exercício físico*).



Fármacos que atuam sobre os gânglios autônomos

Estimulantes ganglionares

- Esses compostos englobam a **nicotina**, o **dimetilfenilpiperazínio (DMPP)**.
- Tanto os gânglios simpáticos quanto os parassimpáticos são estimulados, e por isso os efeitos são complexos e incluem taquicardia e aumento da pressão arterial; efeitos variáveis sobre a motilidade e as secreções gastrointestinais; aumento das secreções brônquica, salivar e sudorípara. Há efeitos resultantes da estimulação de outras estruturas neuronais, que incluem as terminações nervosas sensitivas e noradrenérgicas.
- A estimulação dos gânglios pode ser seguida de bloqueio por despolarização.
- A **nicotina** também causa efeitos importantes sobre o sistema nervoso central.
- Não apresentam uso terapêutico, com exceção da **nicotina**, utilizada como auxílio para o abandono do tabagismo.

Bloqueadores ganglionares

- Esses compostos englobam o **hexametônio**, e a **tubocurarina** (e também a **nicotina**; pág. 160).
- Bloqueiam todos os gânglios autônomos e entéricos. Principais efeitos: hipotensão e perda dos reflexos cardiovasculares, inibição de secreções, paralisia gastrointestinal, comprometimento da micção.
- São clinicamente obsoletos.

Fármacos bloqueadores neuromusculares

Os fármacos capazes de bloquear a transmissão neuromuscular agem na região pré-sináptica, inibindo a síntese ou a liberação de ACh, ou na região pós-sináptica.

O bloqueio neuromuscular é um complemento importante à anestesia (Cap. 40), quando a ventilação artificial está disponível. Todos os fármacos utilizados para este fim têm ação pós-sináptica, seja (a) bloqueando os receptores de ACh (em alguns casos, o canal iônico), ou (b) ativando receptores de ACh, e assim causando uma despolarização

persistente na placa motora terminal. Exceto pelo **suxametônio** (págs. 169-170) todos os fármacos com uso clínico são *agentes não despolarizantes*.

Agentes bloqueadores não despolarizantes

Em um experimento que ficou famoso, Claude Bernard mostrou, em 1856, que o “curare” causa paralisia por bloqueio da transmissão neuromuscular, e não por abolir a condução nervosa ou a contratilidade muscular. O curare é uma mistura de alcaloides de ocorrência natural encontrados em várias plantas da América do Sul e utilizados como veneno de flechas por índios sul-americanos. O componente mais importante é a **tubocurarina**, que é muito pouco utilizada na medicina clínica, pois foi substituída por fármacos sintéticos com melhores propriedades. Os mais importantes são o **pancurônio**, o **vecurônio**, o **cisatracúrio** e o **mivacúrio** (Tabela 13.7), que diferem essencialmente na duração da sua ação. Essas substâncias são todas compostas de amônio quaternário e, por isso, são mal absorvidas (são administradas por via intravenosa) e normalmente são bem excretadas pelos rins. Não atravessam a placenta, o que é importante para a utilização na anestesia obstétrica.

Tabela 13.7

Características dos fármacos bloqueadores neuromusculares^a

Fármaco	Velocidade de início	Duração da ação	Principais efeitos colaterais	Observações
Tubocurarina	Lenta (> 5 min)	Longa (1 a 2 h)	Hipotensão (bloqueio ganglionar + liberação de histamina) Broncoconstrição (liberação de histamina)	Alcaloide vegetal. Atualmente, seu uso é raro O alcurônio é um derivado semissintético com propriedades similares, mas com menos efeitos colaterais
Pancurônio	Intermediária (2 a 3 min)	Longa (1 a 2 h)	Taquicardia modesta Hipertensão	Primeiro composto com base esteroide Melhor perfil de efeitos colaterais que a tubocurarina Amplamente utilizado O pipecurônio é similar
Vecurônio	Intermediária	Intermediária (30 a 40 min)	Poucos efeitos colaterais	Amplamente utilizado Eventualmente, causa paralisia prolongada, provavelmente graças a um metabólito ativo O rocurônio é similar, com início mais rápido
Atracúrio	Intermediária	Intermediária (< 30 min)	Hipotensão transitória (liberação de histamina)	Mecanismo de eliminação incomum (degradação química não enzimática espontânea no plasma); degradação retardada pela acidose Amplamente utilizado O doxacúrio é quimicamente similar, mas estável no plasma, o que lhe dá uma duração de ação prolongada O cisatracúrio é o isômero ativo puro do atracúrio, mais potente, mas com menor liberação de

				histamina
Mivacúrio	Rápida (~2 min)	Curta (~15 min)	Hipotensão transitória (liberação de histamina)	Fármaco novo, quimicamente similar ao atracúrio, mas inativado rapidamente pela colinesterase plasmática (por isso, tem ação mais prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase [pág. 172 e Cap. 11])
Suxametônio	Rápida	Curta (~10 min)	Bradycardia (efeito agonista muscarínico) Arritmias cardíacas (aumento da concentração de K ⁺ do plasma – evitar em pacientes com queimaduras ou traumatismos graves) Aumento da pressão intraocular (efeito agonista nicotínico sobre os músculos extraoculares) Dor muscular no pós-operatório	Atua despolarizando a placa terminal (efeito agonista nicotínico) – o único fármaco desse tipo ainda em uso A paralisia é precedida de fasciculações musculares transitórias Duração da ação curta por causa da hidrólise pela colinesterase plasmática (ação prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase plasmática) Utilizado em procedimentos curtos (p. ex., intubação traqueal, eletroconvulsoterapia) O rocurônio tem início e recuperação similares e menos efeitos indesejáveis

^aVer as estruturas químicas em Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, Goodman-Gilman A et al. 2001 Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, tenth ed. McGraw-Hill, New York.

Mecanismo de ação

Os agentes bloqueadores não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos (Cap. 2) dos receptores da ACh situados na placa terminal.

▼ A quantidade de ACh liberada por um impulso nervoso geralmente excede em várias vezes o número de moléculas necessário para desencadear um potencial de ação na fibra muscular. Portanto, é necessário bloquear de 70 a 80% dos receptores para que a transmissão seja, de fato, interrompida. Em cada fibra muscular, a transmissão é do tipo “tudo ou nada”, de modo que diferentes graus de bloqueio correspondem a porcentagens diferentes de fibras musculares não responsivas. Nessa situação, quando a amplitude do ppt em todas as fibras está próxima do limiar (um pouco acima em algumas e um pouco abaixo em outras), pequenas variações na quantidade do transmissor liberado, ou na velocidade com que ele é destruído, terão grande efeito sobre a porcentagem de fibras que se contraem. Conseqüentemente, o grau do bloqueio varia de acordo com diversas circunstâncias fisiológicas (p. ex., frequência da estimulação, temperatura e inibição da colinesterase), que geralmente têm efeito

relativamente pequeno sobre a eficiência da transmissão.

Os agentes bloqueadores não despolarizantes também bloqueiam autorreceptores pré-sinápticos facilitadores, inibindo, assim, a liberação da ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor, resultando no fenômeno da “fadiga tetânica”, que é frequentemente usada por anestesiologistas para monitorar a recuperação pós-operatória da transmissão neuromuscular.

Efeitos dos fármacos bloqueadores não despolarizantes

Os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes são principalmente resultantes da paralisia motora, embora alguns deles também produzam efeitos autônomos clinicamente significativos.

▼ Os primeiros músculos a serem afetados são os músculos extrínsecos do olho (provocando visão dupla), característico da *miastenia gravis*, que é causada por autoanticorpos contra os nAChR (págs. 175-176), e os pequenos músculos da face, dos membros e da faringe (causando dificuldade para deglutir). Os músculos da respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem. Um experimento realizado em 1947, no qual um heroico voluntário foi completamente curarizado enquanto consciente sob ventilação artificial, estabeleceu essa sequência ordenada da paralisia e mostrou que a consciência e a percepção da dor permaneceram totalmente normais, mesmo quando a paralisia era completa.⁴

⁴Uma grande preocupação dos anestesiologistas é o risco de os pacientes acordarem paralisados durante a cirurgia.

Efeitos adversos

O principal efeito colateral da tubocurarina é a queda da pressão arterial, resultante, sobretudo, do (a) bloqueio ganglionar e (b) da liberação de histamina dos mastócitos (Cap. 17), que também pode provocar broncoespasmo em indivíduos sensíveis. A liberação de histamina não está associada aos receptores nicotínicos, mas também ocorre com o **atracúrio** e o **mivacúrio** (bem como com alguns fármacos não relacionados com os bloqueadores não despolarizantes, como a morfina; Cap. 42). Os demais fármacos bloqueadores não despolarizantes não apresentam esses efeitos colaterais e, conseqüentemente, causam menos hipotensão. O **pancurônio** também bloqueia os receptores muscarínicos, particularmente no coração, o que acarreta taquicardia.

Aspectos farmacocinéticos

Os agentes bloqueadores neuromusculares são utilizados principalmente em anestesia para produzir relaxamento muscular. São administrados por via intravenosa e apresentam diferenças com relação à velocidade de início da ação e de recuperação (Fig. 13.6 e Tabela 13.7).

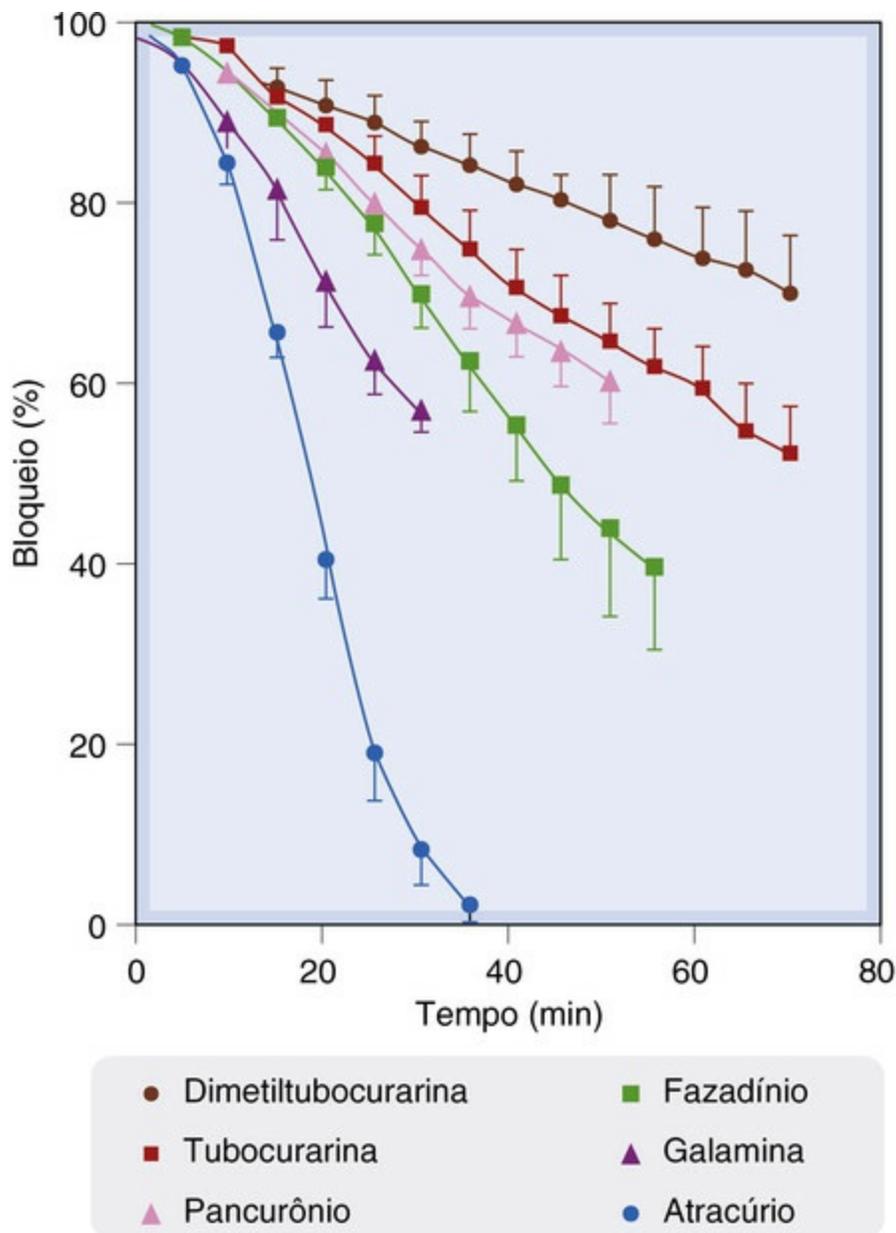


FIG. 13.6 Velocidade de recuperação de vários fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes em humanos. Os fármacos foram administrados por via intravenosa a pacientes prestes a entrar em cirurgia. As doses foram exatamente suficientes para provocar um bloqueio de 100% da tensão tetânica do músculo adutor do polegar estimulado de modo indireto. A recuperação da tensão foi então acompanhada em função do tempo. (De Payne JP, Hughes R 1981 Br J Anaesth 53, 45.)

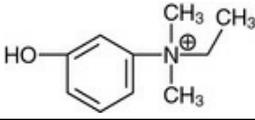
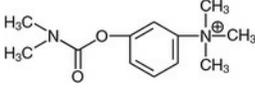
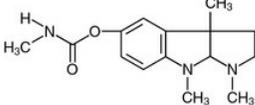
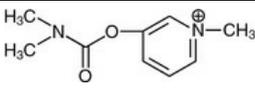
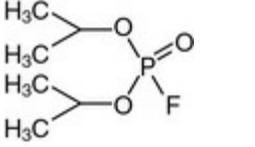
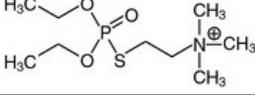
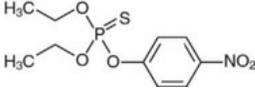
A maioria dos agentes bloqueadores não despolarizantes é metabolizada pelo fígado ou eliminada de forma inalterada pela urina, com exceção do **atracúrio**, que sofre hidrólise espontânea no plasma, e do **mivacúrio**, que, assim como o **suxametônio** (mais adiante), é hidrolisado pela colinesterase do plasma. A duração da ação varia de 15 minutos a 1 a 2 h (Tabela 13.7) e, após esse período de tempo, o paciente recupera força suficiente para tossir e respirar de modo adequado. A via de eliminação é importante, pois muitos pacientes que se submetem a uma anestesia apresentam algum comprometimento da função renal ou hepática, que, dependendo do fármaco utilizado, pode intensificar ou prolongar a paralisia de modo significativo.

O atracúrio foi desenvolvido para ser quimicamente instável em pH fisiológico (dividindo-se em dois fragmentos inativos por clivagem em um dos átomos de nitrogênio quaternário), apesar de permanecer estável indefinidamente quando armazenado em pH

ácido. A duração de sua ação é curta, não sendo afetada pela função renal ou hepática. Contudo, como sua degradação depende muito do pH, sua ação torna-se consideravelmente mais curta durante a alcalose respiratória causada por hiperventilação.

Para reduzir o risco de complicações, é fundamental que a recuperação pós-operatória da força muscular seja rápida. Para reverter a ação de fármacos não despolarizantes no pós-operatório, em geral, emprega-se o inibidor de colinesterases **neostigmina** (Tabela 13.8); sendo necessária a administração conjunta de atropina para evitar efeitos parassimpatomiméticos indesejáveis. Uma abordagem alternativa (recentemente autorizada para reversão do bloqueio neuromuscular provocado pelo **rocurônio** ou pelo **vecurônio**) é a utilização de uma ciclodextrina sintética, **sugamadex**, uma macromolécula que se liga seletivamente a fármacos bloqueadores neuromusculares esteroidais, formando um complexo inativo no plasma. O complexo é eliminado inalterado na urina. Sugere-se que o sugamadex produza uma reversão do bloqueio mais rápida e com menos efeitos adversos que a neostigmina.

Tabela 13.8**Fármacos anticolinesterásicos**

Fármaco	Estrutura	Duração da ação	Principal local de ação	Observações
Edrofônio		Curta	JNM	Utilizado principalmente no diagnóstico da miastenia <i>gravis</i> Ação muito curta para ter uso terapêutico
Neostigmina		Média	JNM	Utilizada por via intravenosa para reverter o bloqueio neuromuscular competitivo Utilizada por via oral no tratamento da miastenia <i>gravis</i> Efeitos colaterais viscerais
Fisostigmina		Média	P	Utilizada em forma de colírio no tratamento do glaucoma
Piridostigmina		Média	JNM	Utilizada por via oral no tratamento da miastenia <i>gravis</i> Mais bem absorvida que a neostigmina e tem duração de ação mais prolongada
Diflos		Longa	P	Organofosforado altamente tóxico, com ação muito prolongada Tem sido utilizado em forma de colírio em casos de glaucoma
Ecotiopato		Longa	P	Utilizado em forma de colírio no tratamento do glaucoma Ação prolongada; pode causar efeitos sistêmicos
Paration		Longa	-	Convertido em metabólito ativo pela substituição do enxofre por oxigênio Utilizado como inseticida, mas também causa envenenamento em humanos

Outros fármacos anticolinesterásicos desenvolvidos para o tratamento de demência são descritos no [Capítulo 40](#).

JNM, junção neuromuscular; P, junção pós-ganglionar parassimpática.

Agentes bloqueadores despolarizantes

▼ Esta classe de fármacos bloqueadores neuromusculares foi descoberta por Paton e Zaimis em seu estudo sobre os efeitos de compostos com dois grupos de amônio bisquaternário simétricos. Foi constatado que um deles, o **decametônio**, causa paralisia sem atividade bloqueadora ganglionar apreciável. Sua ação mostrou várias características diferentes daquelas dos fármacos bloqueadores competitivos. Em particular, verificou-se que essa substância produzia contrações espasmódicas transitórias (fasciculação) da musculatura esquelética antes de provocar o bloqueio e, quando injetada em pintinhos, causava um poderoso espasmo extensor,⁵ em vez de paralisia flácida. Em 1951, B.D. Burns e Paton mostraram que o decaetônio atua como um agonista, causando uma despolarização mantida na região da placa terminal da fibra muscular, que levava à perda da excitabilidade elétrica, e cunharam o termo

“bloqueio por despolarização”. A fasciculação ocorre porque a despolarização da placa terminal causa inicialmente uma descarga de potenciais de ação na fibra muscular. Essa descarga declina após alguns segundos, à medida que a excitabilidade elétrica da região da placa terminal da fibra é perdida. O próprio decametônio foi utilizado clinicamente, mas apresenta a desvantagem de ter uma ação muito prolongada.

⁵As aves (e sapos) apresentam um tipo especial de músculo esquelético, raro nos mamíferos, que apresenta muitas placas terminais espalhadas pela superfície de cada fibra muscular. Agonistas produzem uma despolarização disseminada nesses músculos, o que leva a uma contratura mantida. No músculo esquelético normal, com apenas uma placa terminal por fibra, a despolarização da placa terminal é localizada demais para causar por si uma contratura.

O suxametônio ([Tabela 13.7](#)) – o único fármaco despolarizante atualmente em uso – tem estrutura muito semelhante às estruturas do decametônio e da ACh (consistindo em duas moléculas de ACh ligadas pelos seus grupos acetil) e atua de modo semelhante; sua ação, contudo, dura apenas alguns minutos, porque é rapidamente hidrolisado pela colinesterase do plasma. Quando administrado por via intravenosa, no entanto, sua ação despolarizante dura o tempo suficiente para fazer com que a região de placa motora de fibras musculares se torne inexcitável. A ACh, por outro lado, quando liberada do nervo, atinge a placa terminal em surtos muito breves e é rapidamente hidrolisada *in situ*, de modo que nunca causa uma despolarização suficientemente prolongada (10 a 100 milissegundos), tal que resulte em bloqueio. Quando a colinesterase é inibida, contudo, a concentração da ACh circulante pode alcançar um nível suficiente para provocar bloqueio por despolarização.

Comparação entre bloqueadores não despolarizantes e despolarizantes

▼ Há várias diferenças no padrão do bloqueio neuromuscular produzido pelos mecanismos despolarizante e não despolarizante:

- Os fármacos anticolinesterásicos são muito eficazes em suplantam a ação bloqueadora dos agentes competitivos não despolarizantes. Isso ocorre porque a ACh liberada, protegida da hidrólise, é capaz de se difundir ainda mais no interior da fenda sináptica e, conseqüentemente, ter acesso a uma área maior da membrana pós-sináptica. Por isso, as chances de uma molécula de ACh encontrar um receptor desocupado antes de ser hidrolisada são maiores. Esse efeito difusional parece ser mais importante que uma interação verdadeiramente competitiva, visto que é improvável que uma dissociação significativa do antagonista possa ocorrer dentro do curto período de tempo em que a ACh está presente. Em contrapartida, o bloqueio por despolarização não é afetado, ou até mesmo aumentado (através da potencialização da ação despolarizante da ACh), pelos fármacos anticolinesterásicos.
- As fasciculações observadas com o suxametônio ([Tabela 13.7](#)) como um prelúdio à paralisia não ocorrem com os fármacos competitivos. Parece haver correlação entre o grau de fasciculação e a intensidade da dor muscular no pós-operatório, notificada

após o uso de suxametônio.

- Os bloqueadores não despolarizantes aumentam a *fadiga tetânica* (termo utilizado para descrever a incapacidade de manter a tensão muscular durante um curto período de tempo de estimulação nervosa em uma frequência alta o bastante para produzir contração tetânica), o que não ocorre com o músculo normal. Isso se deve principalmente ao bloqueio dos receptores nicotínicos pré-sinápticos, que geralmente agem prolongando a liberação do transmissor durante uma contração tetânica, e não ocorre com o bloqueio por despolarização.

Efeitos adversos e situações de risco decorrentes do uso de suxametônio

O suxametônio apresenta alguns efeitos adversos ([Tabela 13.7](#)), mas permanece em uso devido à rápida recuperação que se segue à sua retirada – significativamente mais rápida que a recuperação quando são utilizados agentes não despolarizantes.

Bradycardia. Pode ser evitada pelo uso de atropina e é resultante de ação muscarínica direta.

Liberação de potássio. O aumento da permeabilidade das placas terminais motoras a cátions faz com que o músculo perca K^+ e, como consequência, ocorra uma pequena elevação na concentração plasmática de K^+ . Para indivíduos normais, esse fato não é importante, mas sim para vítimas de traumatismos, especialmente queimaduras ou lesões que causam desnervação muscular ([Fig. 13.7](#)). Isso ocorre porque a desnervação leva a uma proliferação dos receptores da ACh até regiões da fibra muscular distantes das placas terminais ([Cap. 12](#)), de modo que uma área muito maior da membrana torna-se sensível ao suxametônio. A hipercalemia resultante pode ser suficiente para causar arritmia ventricular ou até mesmo parada cardíaca.

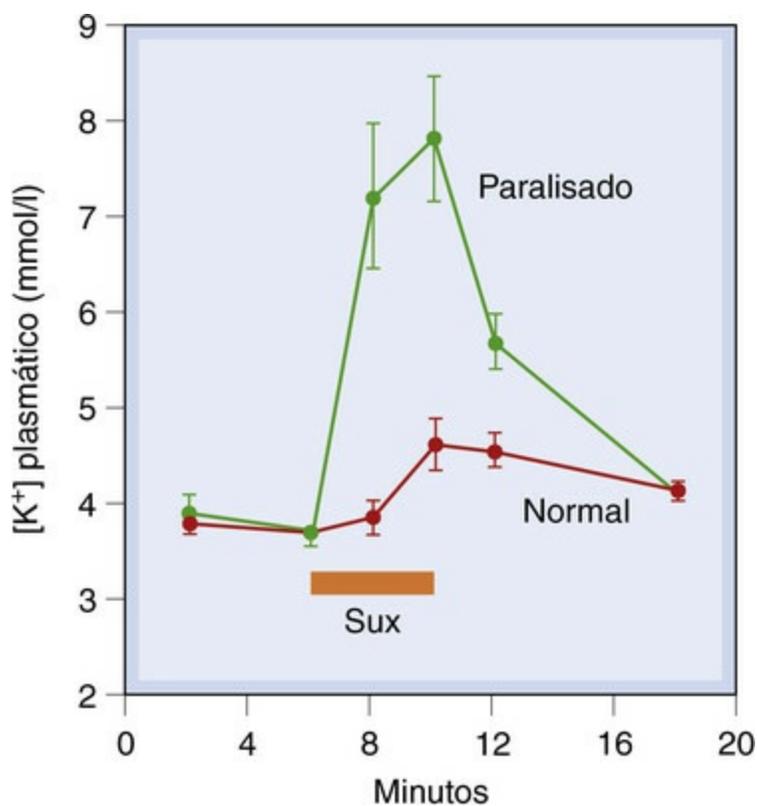


FIG. 13.7 Efeito do suxametônio (Sux) sobre a concentração plasmática de potássio em humanos. O sangue foi coletado das veias de drenagem dos membros paralisados e não paralisados de sete pacientes com lesões traumáticas que se submeteram à cirurgia. As lesões tinham resultado em degeneração de nervos motores e, conseqüentemente, em supersensibilidade por desnervação dos músculos afetados. (De Tobey RE et al. 1972 *Anaesthesiology* 37, 322.)

Aumento da pressão intraocular. É resultante da contratura dos músculos extraoculares que aplicam pressão sobre o globo ocular. É particularmente importante evitar esse aumento da pressão quando houver alguma lesão no globo ocular.

Paralisia prolongada. A ação do suxametônio administrado por via intravenosa costuma durar menos de 5 minutos, pois o fármaco é hidrolisado pela colinesterase plasmática. Sua ação é prolongada por vários fatores que reduzem a atividade dessa enzima:

- Variantes genéticas, nas quais a colinesterase plasmática é anômala ([Cap. 11](#)). Uma deficiência grave o bastante para aumentar a duração da ação para 2 h ou mais ocorre aproximadamente em 1 em 3.500 indivíduos. Muito raramente, a enzima está completamente ausente, e a paralisia persiste por muitas horas. Os testes bioquímicos da atividade enzimática no plasma e a sua sensibilidade aos inibidores são utilizados clinicamente no diagnóstico deste problema; a determinação de genótipos é possível, mas ainda não é exequível no rastreamento de rotina, de modo a evitar o problema.
- Fármacos anticolinesterásicos. O uso de organofosforados para tratamento de glaucoma ([Tabela 13.4](#)) pode inibir a colinesterase plasmática e prolongar a ação do suxametônio. Os substratos que competem com a colinesterase plasmática (p. ex., **procaína** e **propanidida**) também podem apresentar esse efeito.
- Recém-nascidos podem apresentar colinesterase plasmática com baixa atividade e exibir paralisia prolongada mediante o uso de suxametônio.

Hipertermia maligna. Trata-se de uma condição hereditária rara, resultante de uma

mutação do canal para liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático (o *receptor para rianodina*, [Cap. 4](#)), que produz espasmo muscular intenso e elevação surpreendente da temperatura corporal quando certos fármacos são administrados ([Cap. 11](#)). O suxametônio é atualmente o responsável mais comum, embora possa ser provocado por uma variedade de fármacos. A hipertermia maligna está associada a uma mortalidade muito elevada (em torno de 65%), e é tratada com a administração de **dantroleno**, um fármaco que inibe a contração muscular ao impedir a liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático.

Fármacos que agem em nível pré-sináptico

Fármacos que inibem a síntese de acetilcolina

As etapas da síntese da ACh nas terminações nervosas pré-sinápticas são mostradas na [Figura 13.2](#). A etapa limitante da velocidade de síntese parece ser o transporte da colina para dentro da terminação nervosa. O **hemicolínio** bloqueia esse transporte e, conseqüentemente, inibe a síntese da ACh. Ele é útil como ferramenta experimental, mas não apresenta aplicação clínica. Seu efeito bloqueador sobre a transmissão ocorre lentamente, à medida que as reservas de ACh se esgotam. O **vesamicol**, que age bloqueando o transporte da ACh para dentro das vesículas sinápticas, tem efeito semelhante.

Fármacos que inibem a liberação de acetilcolina

A liberação de acetilcolina por um impulso nervoso envolve a entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa; a elevação da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ estimula a exocitose e aumenta a velocidade de liberação quantal ([Fig. 13.2](#)). Os agentes que inibem a entrada de Ca^{2+} incluem o Mg^{2+} e vários antibióticos aminoglicosídeos (p. ex., **estreptomicina** e **neomicina**; [Cap. 51](#)), que podem prolongar imprevisivelmente a paralisia muscular quando utilizados clinicamente em pacientes tratados com agentes bloqueadores neuromusculares como adjuvantes da anestesia geral.



Fármacos bloqueadores neuromusculares

- Substâncias que bloqueiam a captação de colina; por exemplo, o **hemicolínio** (não utilizado clinicamente).
 - Substâncias que bloqueiam a liberação de acetilcolina: **antibióticos aminoglicosídeos**, **toxina botulínica**.
 - Os fármacos utilizados para provocar paralisia durante a anestesia são apresentados a seguir:
 - Agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes: **suxametônio**, de ação curta, utilizado durante a indução da anestesia e intubação traqueal
 - Agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes: **tubocurarina**, **pancurônio**, **atracúrio**, **vecurônio**, **mivacurônio**. Estes atuam como antagonistas competitivos nos receptores nicotínicos de acetilcolina e variam essencialmente no tempo de ação; são utilizados na manutenção do relaxamento muscular durante uma intervenção de várias horas de duração ou no caso de estados de inconsciência em uma unidade de cuidados intensivos.

- Características importantes dos fármacos bloqueadores não despolarizantes e despolarizantes:
 - O bloqueio não despolarizante é revertido por fármacos anticolinesterásicos, ao passo que o bloqueio despolarizante não o é.
 - Fármacos esteroidais (“curônio”) (**rocurônio**, **vecurônio**) são revertidos pelo **sugamadex**.
 - O bloqueio despolarizante produz fasciculações iniciais e, frequentemente, dores musculares no pós-operatório.
 - O **suxametônio** é hidrolisado pela colinesterase plasmática e costuma ter uma ação muito curta, mas pode causar paralisia de longa duração em um pequeno grupo de indivíduos com deficiência congênita de colinesterase.
- Principais efeitos colaterais: os primeiros derivados de curare causaram bloqueio ganglionar, liberação de histamina e, conseqüentemente, hipotensão e broncoconstrição; os fármacos bloqueadores não despolarizantes mais modernos apresentam menos efeitos colaterais; o **suxametônio** pode causar bradicardia, arritmias cardíacas em decorrência da liberação de K⁺ (especialmente em pacientes com queimaduras ou lesões traumáticas), aumento da pressão intraocular e hipertermia maligna (rara).

Duas neurotoxinas potentes, a **toxina botulínica** e a **β-bungarotoxina**, atuam especificamente inibindo a liberação de ACh. A toxina botulínica é uma proteína produzida pelo bacilo anaeróbico *Clostridium botulinum*, um microrganismo capaz de se multiplicar nos alimentos em conserva e causar botulismo, um tipo extremamente grave de intoxicação alimentar.⁶

▼ A potência da toxina botulínica é extraordinária, sendo a dose letal mínima para um camundongo inferior a 10⁻¹² g – o que equivale a apenas uns poucos milhões de moléculas. Ela pertence a um grupo de exotoxinas bacterianas potentes que inclui as toxinas tetânica e diftérica. Essas toxinas contêm duas subunidades, uma das quais se liga a um receptor de membrana e é responsável pela especificidade celular. Por meio desse mecanismo, a toxina penetra na célula, na qual a outra subunidade produz o efeito tóxico. A toxina botulínica contém vários componentes (A-G, [Chen et al., 2012](#)), que consistem em peptidases que clivam proteínas específicas envolvidas na exocitose (*sinaptobrevinas*, *sintaxinas* etc.; [Cap. 4](#)), produzindo, desse modo, um bloqueio de longa duração da função sináptica. Cada componente da toxina inativa uma proteína funcional diferente – um ataque notavelmente bem coordenado por uma simples bactéria contra um componente vital da fisiologia dos mamíferos.

O envenenamento botulínico (“botulismo”) causa paralisia parassimpática e motora progressiva, com boca seca, visão turva e dificuldade para deglutir, seguidas de progressiva paralisia respiratória. O tratamento com a antitoxina somente é efetivo quando administrado antes do aparecimento dos sintomas, visto que, após a toxina ligar-

se aos receptores, sua ação não pode mais ser revertida. A mortalidade é elevada, e a recuperação leva várias semanas. Os anticolinesterásicos e os fármacos que aumentam a liberação do transmissor são ineficazes para a restauração da transmissão. A **toxina botulínica**, administrada por injeção local, têm inúmeros usos clínicos e cosméticos (um testemunho da máxima de Paracelso de que todos os fármacos são venenosos, dependendo da dosagem), incluindo:

- *Blefarospasmo* (espasmo persistente e incapacitante da pálpebra) e outras formas de movimentos involuntários, incluindo *distonia de torção* e *torcicolo espasmódico* (movimentos de rotação de, respectivamente, membros e pescoço).
- *Espasticidade* (rigidez excessiva do tônus muscular associada a danos cerebrais degenerativos ou a complicações no parto).
- *Incontinência urinária*, associada à hiperatividade da bexiga (uso intravesical).
- *Estrabismo* (através de injeções nos músculos extraoculares).
- *Hiper-hidrose* (através de injeções intradérmicas na pele da zona axilar), no tratamento da sudorese excessiva resistente a outros tratamentos.
- *Sialorreia* (secreção salivar excessiva).
- *Profilaxia das dores de cabeça* (nos adultos com enxaqueca crônica e dores de cabeça frequentes).
- *Rugas da fronte* (quando injetada por via intradérmica, remove as rugas de expressão ao paralisar os músculos superficiais que franzem a pele).

As injeções precisam ser repetidas em um intervalo de poucos meses. A toxina botulínica é antigênica, e pode perder a eficácia devido à sua imunogenicidade. Existe risco de paralisia muscular geral, caso a toxina se espalhe para além da região da injeção.

▼ A β -bungarotoxina é uma proteína presente no veneno de várias serpentes da família das najas e tem ação semelhante à da toxina botulínica, embora seu componente ativo seja uma fosfolipase, e não uma peptidase. Esses venenos contêm também α -bungarotoxina ([Cap. 3](#)), que bloqueia os receptores pós-sinápticos da ACh, de modo que, como se vê, esses animais cobrem todas as possibilidades no sentido de causar paralisia de suas vítimas.

Fármacos que intensificam a transmissão colinérgica

Os fármacos que intensificam a transmissão colinérgica atuam inibindo a colinesterase (o grupo principal) ou aumentando a liberação de ACh. Neste capítulo, enfocaremos as ações periféricas dessas substâncias; os fármacos que afetam a transmissão colinérgica do SNC, utilizados no tratamento da demência senil, são discutidos no [Capítulo 40](#).

Distribuição e função da colinesterase

Há dois tipos distintos de colinesterase, a *acetilcolinesterase* (AChE) e a *butirilcolinesterase* (BuChE, às vezes chamada de pseudocolinesterase), que apresentam estruturas moleculares muito semelhantes, mas que diferem com relação à distribuição, à

especificidade por substrato e às funções. Ambas são formadas por subunidades globulares catalíticas, que constituem as formas solúveis encontradas no plasma (BuChE) e no líquido cefalorraquidiano (AChE). Em outros locais, as unidades catalíticas encontram-se ligadas a proteínas acessórias, que se ligam, como um grupo de balões, à membrana basal (na junção neuromuscular) ou à membrana neuronal nas sinapses neuronais colinérgicas (e também, estranhamente, à membrana dos eritrócitos, em que a função dessa enzima é desconhecida).

Nas sinapses colinérgicas, a AChE ligada age hidrolisando o transmissor liberado e encerra sua ação rapidamente. A AChE solúvel também está presente nas terminações nervosas colinérgicas, em que parece ter um papel na regulação da concentração de ACh livre, e de onde pode ser secretada; a função da enzima secretada ainda não está clara. A AChE é bastante específica para a ACh e para ésteres muito semelhantes a ela, como a metacolina. Certos neuropeptídeos, como a substância P (Cap. 17), são inativados pela AChE; no entanto, não se sabe se essa ação tem alguma importância fisiológica. Em geral, há uma fraca correspondência entre a distribuição das sinapses colinérgicas e a da AChE, tanto no cérebro quanto na periferia, e é muito provável que a AChE desempenhe outras funções sinápticas, além de neutralizar a ACh, embora os detalhes permaneçam obscuros (revisão de [Silman & Sussman, 2005](#); [Zimmerman & Soreq, 2006](#)).

A butirilcolinesterase (BuChE) apresenta uma ampla distribuição, sendo encontrada em tecidos como fígado, pele, cérebro e musculatura lisa gastrointestinal, bem como no plasma, na sua forma solúvel. Não está particularmente associada às sinapses colinérgicas, e sua função fisiológica é incerta. Apresenta maior especificidade de substrato que a AChE. O substrato sintético butirilcolina é hidrolisado mais rapidamente que a ACh, e ocorre com outros ésteres, como a **procaína**, o **suxametônio** e a **propanidida** (um agente anestésico de ação curta; Cap. 41). A enzima plasmática tem função importante na inativação dos fármacos citados. Existem variantes genéticas raras da BuChE que implicam redução significativa da atividade (Cap. 11), as quais são parcialmente responsáveis pelas variações observadas na duração da ação desses fármacos. A duração muito curta da ação da ACh administrada por via intravenosa (Fig. 13.1) é consequência de sua rápida hidrólise no plasma. Em geral, a AChE e a BuChE mantêm a ACh do plasma em níveis abaixo do limite de detecção e, por essa razão, a ACh é estritamente um neurotransmissor, e não um hormônio.

▼ Tanto a AChE quanto a BuChE pertencem à classe das serina hidrolases, que engloba muitas proteases, dentre as quais a tripsina. O ponto ativo da AChE compreende duas regiões distintas (Fig. 13.8): um *ponto aniônico* (resíduo de glutamato), que se liga à porção básica (colina) da ACh; e um *ponto esterásico (catalítico)* (histidina + serina). Como ocorre com outras serina hidrolases, o grupo ácido (acetil) do substrato é transferido para o grupo hidroxila da serina, e essa transferência produz (transitoriamente) uma molécula de enzima acetilada e uma molécula de colina livre. A hidrólise espontânea do grupo acetil da serina ocorre rapidamente, e o número global de moléculas recicladas (o *turnover*) de AChE é extremamente alto (mais de 10.000 moléculas de ACh hidrolisadas por segundo por um único ponto ativo).

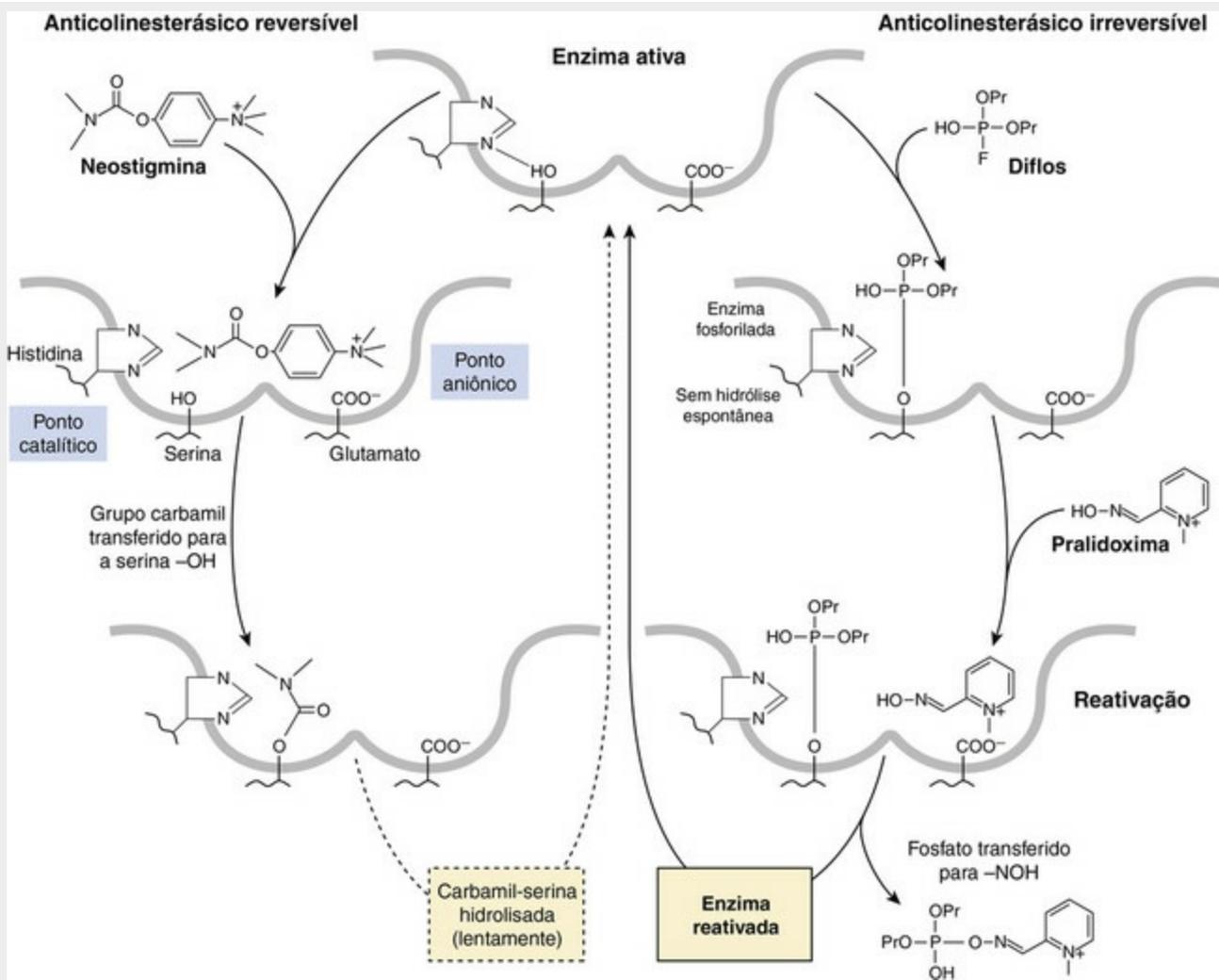


FIG. 13.8 Ação dos fármacos anticolinesterásicos. Anticolinesterásico reversível (neostigmina): a recuperação da atividade por meio da hidrólise da enzima carbamilada requer vários minutos. Anticolinesterásico irreversível (diflos): a pralidoxima promove a reativação da enzima fosforilada. A representação do ponto ativo é puramente esquemática, não representando a estrutura real da molécula.

Fármacos que inibem a colinesterase

Os agentes anticolinesterásicos de ação periférica, resumidos na [Tabela 13.8](#), podem ser divididos em três grupos principais de acordo com a natureza de sua interação com o ponto ativo, que determina a duração de sua ação. A maioria deles inibe a AChE e a BuChE de modo aproximadamente igual. Os anticolinesterásicos de ação central, desenvolvidos para o tratamento da demência, são discutidos no [Capítulo 40](#).

Anticolinesterásicos de ação curta

O único fármaco importante desse tipo é o **edrofônio**, um composto de amônio quaternário que se liga apenas ao ponto aniônico da enzima. A ligação iônica formada é facilmente reversível, e a ação do fármaco é muito breve. É utilizado principalmente com finalidades diagnósticas, visto que a melhora da força muscular observada com o uso de um anticolinesterásico é característica da *miastenia gravis* (pág. [175-176](#)), mas não ocorre quando a fraqueza muscular é resultante de outras causas.

Anticolinesterásicos de duração intermediária

Estes englobam a **neostigmina** (prostigmina) e a **piridostigmina**, que são compostos de amônio quaternário de importância clínica, e a **fisostigmina** (eserina), uma amina terciária, que ocorre naturalmente na fava-de-calabar.⁷

Todos esses fármacos são carbamoil-ésteres, em vez de acetil-ésteres, e contêm grupos básicos que se ligam ao ponto aniônico. A transferência do grupo carbamil para o grupo hidroxila da serina do ponto esterásico ocorre da mesma forma que com a ACh, mas a enzima carbamilada sofre hidrólise muito mais lentamente (Fig. 13.8), levando minutos em vez de microssegundos. Os fármacos anticolinesterásicos são, portanto, hidrolisados, mas a uma velocidade insignificante quando comparados com a ACh; e a recuperação lenta da enzima carbamilada indica que a ação desses fármacos é bastante prolongada.

Anticolinesterásicos irreversíveis

Os anticolinesterásicos irreversíveis (Tabela 13.8) são compostos de fósforo pentavalente que contêm um grupo lábil, como o fluoreto (no **diflos**), ou um grupo orgânico (no **paration** e no **ecotiopato**). Esse grupo é liberado, deixando fosforilado o grupo hidroxila da serina da enzima (Fig. 13.8). A maior parte desses compostos organofosforados – e há muitos deles – foi desenvolvida para ser utilizada como arma química, na forma de gases tóxicos (tal como o gás **sarin**) e como pesticida, mas também para uso clínico; eles interagem apenas com o ponto esterásico da enzima e não apresentam um grupo catiônico. O **ecotiopato** é uma exceção, uma vez que dispõe de um grupo com nitrogênio quaternário que também se liga ao ponto aniônico.

A enzima fosforilada inativa é geralmente muito estável. Com fármacos como o diflos, não ocorre uma hidrólise apreciável, e a recuperação da atividade enzimática depende de síntese de novas moléculas da enzima, um processo que pode levar semanas. Com outros fármacos, como o ecotiopato, ocorre uma lenta hidrólise no decorrer de alguns dias, de modo que sua ação não é estritamente irreversível. O diflos e o paration são substâncias apolares voláteis com alta lipossolubilidade, rapidamente absorvidas através das membranas mucosas e até mesmo através da pele íntegra e da cutícula dos insetos; o uso desses agentes como arma química (gases tóxicos) ou como inseticidas baseia-se nessa propriedade. A ausência de um grupo quaternário que confira especificidade indica que a maioria desses fármacos bloqueia outras serina hidrolases (p. ex., tripsina e trombina), embora seus efeitos farmacológicos decorram principalmente da inibição da colinesterase.

Efeitos dos fármacos anticolinesterásicos

Os inibidores da colinesterase afetam tanto as sinapses colinérgicas periféricas quanto as centrais.

Além disso, alguns compostos organofosforados são capazes de produzir uma forma grave de neurotoxicidade.

Efeitos sobre as sinapses colinérgicas autonômicas. Esses efeitos refletem principalmente o aumento da atividade da ACh nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas (*i. e.*, aumento das secreções das glândulas salivares, lacrimais,

brônquicas e gastrointestinais; aumento da atividade peristáltica; broncoconstrição; bradicardia e hipotensão; constrição pupilar; fixação da acomodação da visão para perto; queda da pressão intraocular). Doses grandes são capazes de estimular e, posteriormente, bloquear, os gânglios autônomos, produzindo efeitos autônomos complexos. O bloqueio, quando ocorre, consiste em um bloqueio por despolarização e está associado ao acúmulo de ACh no plasma e nos líquidos orgânicos. A neostigmina e a piridostigmina tendem a afetar mais a transmissão neuromuscular que o sistema autônomo, ao passo que a fisostigmina e os organofosforados mostram padrão oposto. O motivo não está claro, mas o uso terapêutico tira proveito dessa seletividade parcial.

A intoxicação aguda por anticolinesterásicos (p. ex., pelo contato com inseticidas ou com gases tóxicos utilizados em armas químicas) causa bradicardia grave, hipotensão e dificuldade para respirar. Quando ocorre também bloqueio neuromuscular despolarizante e efeitos centrais (pág. 174), o resultado pode ser fatal.

Efeitos sobre a junção neuromuscular. Os agentes anticolinesterásicos aumentam a força da contração de um músculo estimulado por meio de seu nervo motor, graças à descarga repetitiva na fibra muscular associada a um prolongamento do ppt. Em geral, a ACh é hidrolisada tão rapidamente, que cada estímulo dá início a apenas um potencial de ação na fibra muscular. Contudo, quando a AChE está inibida, surge uma curta série de potenciais de ação na fibra muscular e, como consequência, uma tensão maior. Muito mais importante, no entanto, é o efeito produzido quando a transmissão é bloqueada por um agente bloqueador não despolarizante, como o pancurônio. Nesse caso, a adição de um anticolinesterásico pode restaurar drasticamente a transmissão. Quando um grande número de receptores é bloqueado, a maior parte das moléculas de ACh encontrará geralmente moléculas de AChE, e será destruída por elas antes de alcançar um receptor vago. A inibição da AChE dá às moléculas de ACh uma chance maior de encontrar um receptor vago antes de serem destruídas e, como consequência, aumenta o ppt de tal modo, que ele alcança o limiar. Na miastenia *gravis* (págs. 175-176), a transmissão não ocorre porque há pouquíssimos receptores da ACh, e, nesse caso, a inibição da colinesterase melhora a transmissão, assim como faz com o músculo curarizado.

Em grandes doses, como pode acontecer nas intoxicações, os anticolinesterásicos causam inicialmente espasmos musculares. Isso ocorre porque a liberação espontânea de ACh pode dar origem a ppts que alcançam o limiar de disparo. Posteriormente, pode surgir paralisia em decorrência de bloqueio por despolarização, que está associado a um acúmulo de ACh no plasma e nos líquidos teciduais.

Efeitos sobre o SNC. Os compostos terciários, como a fisostigmina, e os organofosforados apolares atravessam livremente a barreira hematoencefálica e afetam o cérebro. O resultado é uma excitação inicial, que pode causar convulsões, seguida de depressão, que pode causar perda da consciência e insuficiência respiratória. Esses efeitos centrais resultam principalmente da ativação de receptores muscarínicos da ACh e são antagonizados pela atropina. O uso de anticolinesterásicos no tratamento da demência senil é discutido no [Capítulo 40](#).

Neurotoxicidade dos organofosforados. Muitos organofosforados podem provocar um tipo grave de degeneração tardia de nervos periféricos, que causa fraqueza e

comprometimento sensorial progressivos. Esse problema não é observado com os anticolinesterásicos utilizados na clínica, mas ocasionalmente resulta do envenenamento acidental por inseticidas ou por gases neurotóxicos. Em 1931, cerca de 20.000 indivíduos nos Estados Unidos foram intoxicados, alguns de modo fatal, após ingestão de suco de fruta contaminado com um inseticida organofosforado, e outros surtos semelhantes já foram registrados. O mecanismo dessa reação é apenas parcialmente compreendido, mas parece resultar da inibição de uma *esterase-alvo de neuropatia* distinta da colinesterase. A exposição crônica de trabalhadores agrícolas e outros profissionais a baixos níveis de pesticidas organofosforados foi associada a perturbações neurocomportamentais (Jamal *et al.*, 2002).

Os principais usos dos anticolinesterásicos estão resumidos no quadro clínico (pág. 175).

Reativação da colinesterase

A hidrólise espontânea da colinesterase fosforilada é extremamente lenta, pelo que o envenenamento por organofosfatos necessita de atenção e cuidados prolongados. A **pralidoxima** (Fig. 13.8) reativa a enzima ao levar um grupo oxima à estreita proximidade do ponto esterásico fosforilado. Esse grupo tem forte ação nucleofílica, que atrai o grupo fosfato e o afasta do grupo hidroxila da serina da enzima. A Figura 13.9 mostra a eficácia da pralidoxima na reativação da atividade da colinesterase plasmática de um indivíduo que sofreu envenenamento. A principal limitação no emprego dessa substância como antídoto para o envenenamento por organofosforados consiste no fato de que, em poucas horas, a enzima fosforilada sofre alteração química (“envelhecimento”) que a torna não mais suscetível à reativação; por essa razão, a pralidoxima precisa ser administrada o mais cedo possível para que funcione. A pralidoxima não penetra no cérebro, mas já foram desenvolvidos compostos afins para tratamento dos efeitos centrais do envenenamento por organofosforados.



Colinesterase e fármacos anticolinesterásicos

- Há duas formas principais de colinesterase: a *acetilcolinesterase* (AChE), que está sobretudo ligada a membranas, é relativamente específica para a acetilcolina e é responsável pela rápida hidrólise da acetilcolina nas sinapses colinérgicas; e a *butirilcolinesterase* (BuChE) ou pseudocolinesterase, que é relativamente não seletiva e encontrada no plasma e em muitos tecidos. Ambas as enzimas pertencem à família das serina hidrolases.
- Há três tipos principais de fármacos anticolinesterásicos: de ação curta (**edrofônio**); de duração média (**neostigmina**, **fisostigmina**); e irreversíveis (**organofosforados**, **diflos** e **ecotiopato**). Diferem quanto à natureza da interação química que estabelecem com o ponto ativo da colinesterase.
- Os efeitos dos fármacos anticolinesterásicos são resultantes principalmente da

intensificação da transmissão colinérgica nas sinapses colinérgicas autonômicas e na junção neuromuscular. Os anticolinesterásicos que atravessam a barreira hematoencefálica (p. ex., **fisostigmina**, organofosforados) também causam efeitos acentuados sobre o sistema nervoso central. Os efeitos autonômicos incluem bradicardia, hipotensão, excesso de secreções, broncoconstrição, hipermotilidade gastrointestinal e redução da pressão intraocular. A ação neuromuscular causa fasciculação muscular e aumento da força de contração e pode produzir bloqueio por despolarização.

- O envenenamento por anticolinesterásicos pode resultar da exposição a inseticidas ou gases neurotóxicos.



Usos clínicos dos anticolinesterásicos

- Reversão da ação de fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes ao término de uma cirurgia (**neostigmina**). A **atropina** deve ser administrada para limitar os efeitos parassimpáticos.
- Tratamento da *miastenia gravis* (**neostigmina** ou **piridostigmina**).
- Como auxílio diagnóstico de *miastenia gravis* e para diferenciar a fraqueza causada por superdosagem de um anticolinesterásico (“crise colinérgica”) da fraqueza observada na miastenia propriamente dita (“crise miastênica”): **edrofônio**, um fármaco de ação curta administrado por via intravenosa.
- Na doença de Alzheimer (p. ex., **donepezila**; [Cap. 40](#)).
- No glaucoma (colírio à base de **ecotiopato**).

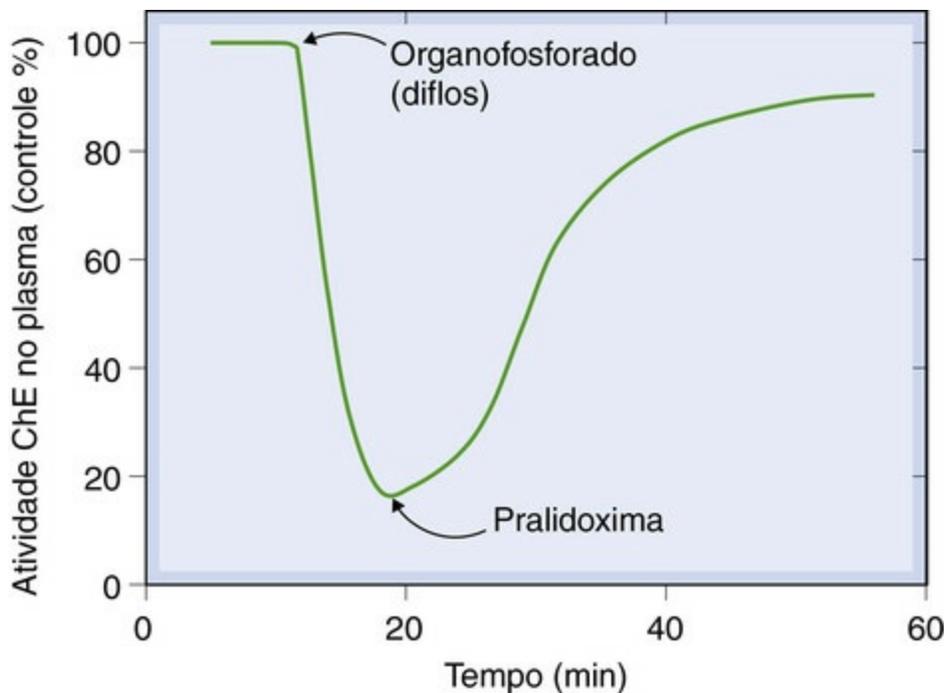


FIG. 13.9 Reativação da colinesterase (ChE) plasmática em um voluntário por injeção intravenosa de pralidoxima.

Miastenia gravis

▼ A junção neuromuscular é uma estrutura robusta que raramente falha; duas das poucas perturbações da junção neuromuscular são a *miastenia gravis* e a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (pág. 176). A *miastenia gravis*, que acomete cerca de 1 em 2.000 indivíduos, caracteriza-se por fraqueza muscular e aumento da fadigabilidade, que resultam da falha da transmissão neuromuscular. A [Figura 13.10](#) mostra a tendência para a transmissão falhar durante uma atividade repetitiva. Do ponto de vista funcional, esse mau funcionamento da junção torna os músculos incapazes de produzirem contrações sustentadas, e a ptose palpebral, característica dos pacientes com *miastenia gravis*, é um sinal dessa incapacidade. A eficácia dos fármacos anticolinesterásicos para melhorar a força muscular na miastenia foi descoberta em 1931, muito tempo antes da causa dessa doença ser identificada.

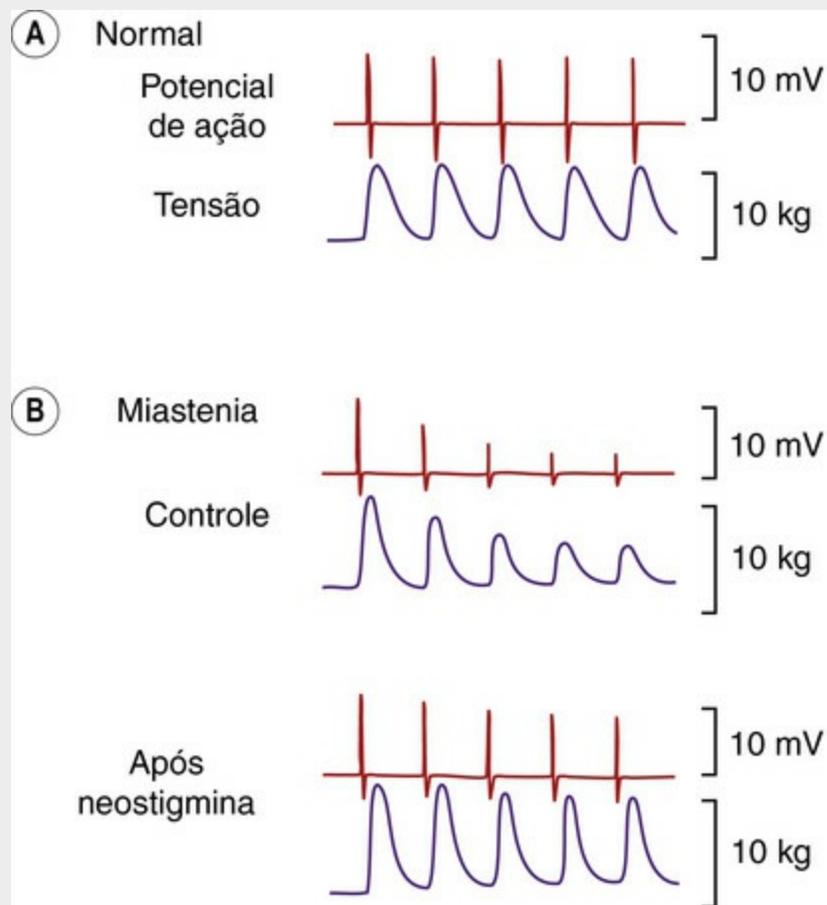


FIG. 13.10 Transmissão neuromuscular em indivíduo normal e em paciente com miastenia. A atividade elétrica foi registrada com um eletrodo de agulha colocado no músculo adutor do polegar em resposta à estimulação do nervo ulnar (3 Hz) no punho. No indivíduo normal, as respostas elétrica e mecânica são bem sustentadas. No paciente miastênico, a transmissão falha rapidamente quando o nervo é estimulado. O tratamento com neostigmina melhora a transmissão. (De Desmedt JE 1962 Bull Acad R Med Belg VII 2, 213.)

O motivo da falha na transmissão consiste em uma resposta autoimune que leva à perda de receptores nicotínicos da junção neuromuscular. Essa causa foi identificada pela primeira vez em estudos que mostraram que o número de pontos para ligação da bungarotoxina nas placas terminais de pacientes miastênicos estava reduzido em cerca de 70%, quando comparado com o dos indivíduos normais. Suspeitava-se de que a miastenia tinha uma base imunológica, pois a remoção do timo frequentemente trazia benefício para os pacientes. A imunização de coelhos com receptores purificados da ACh provoca, após algum tempo, sintomas muito semelhantes aos observados na *miastenia gravis* humana. A presença de anticorpos contra a proteína dos receptores da ACh pode ser detectada no soro de pacientes miastênicos, mas a razão do desenvolvimento da resposta autoimune em humanos é desconhecida (Vrolix *et al.*, 2010).

A melhora da função neuromuscular resultante do tratamento com anticolinesterásicos (mostrada na Fig. 13.10) pode ser notável; contudo, se a doença progredir muito, o número de receptores remanescentes poderá ser insuficiente para produzir um ppt adequado e, como consequência, os fármacos anticolinesterásicos deixarão de ser eficazes.

As estratégias alternativas para o tratamento da miastenia consistem na remoção dos anticorpos circulantes por meio de plasmaforese, que é temporariamente eficaz,

ou, para obter um efeito mais prolongado, inibição da produção de anticorpos por meio da administração de fármacos imunossupressores (p. ex., **prednisolona**, **azatioprina**; [Cap. 26](#)) ou timectomia.

Outros fármacos que intensificam a transmissão colinérgica

Há muitos anos, observou-se que o **tetraetilamônio**, bloqueador do canal de potássio e bloqueador ganglionar, podia reverter a ação bloqueadora neuromuscular da tubocurarina ao prolongar o potencial da ação no nervo terminal, e assim aumentar a liberação de transmissores induzida pela estimulação nervosa. Subsequentemente, descobriu-se que as aminopiridinas como a **amifampridina**, que também bloqueiam os canais de potássio ([Cap. 4](#)), atuam de modo semelhante e são consideravelmente mais potentes e seletivas nas suas ações em comparação com o tetraetilamônio. Esses fármacos não são seletivos para os nervos colinérgicos, mas aumentam a liberação de muitos transmissores diferentes. A amifampridina (autorizada em 2010) é utilizada no tratamento da fadiga muscular associada à síndrome miastênica de Lambert-Eaton ([Maddison & Newsom-Davis, 2003](#)), uma complicação de determinadas doenças neoplásticas, nas quais a liberação de acetilcolina é inibida pelo fato de os anticorpos antitumorais reagirem com os canais de Ca^{2+} na membrana pré-sináptica.

▼ Um fármaco relacionado, a **fampridina**, melhora a marcha em pacientes nos quais ela foi afetada pela doença desmielinizante, esclerose múltipla. Atua através do bloqueio dos canais de potássio, K^+ , na membrana dos axônios, facilitando, desse modo, a condução dos impulsos ao longo dos axônios danificados.

Referências e leitura complementar

Referências gerais

Nicholls, J. G., Martin, A. R., Fuchs, P. A., Brown, D. A., Diamond, M. E., Weisblat, D. From neuron to brain, fifth ed., Sunderland: Sinauer, 2012. *(Um excelente livro geral)*

Receptores da acetilcolina

Alexander, S. P.H., Benson, H. E., Faccenda, E., et al. Concise Guide to Pharmacology [Acetylcholine receptors (muscarinic), p. 1474 Nicotinic acetylcholine receptors, p. 1597]. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 170:1449–1896.

Conn, P. J., Jones, C. K., Lindsley, C. W. Subtype-selective allosteric modulators of muscarinic receptors for the treatment of CNS disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30(3):148–155. *(Descreve o desenvolvimento de novos moduladores alostéricos mAChR como agentes terapêuticos potenciais)*

Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structure, function and pathogenicity. *FEBS J.* 2007; 274:3799–3845. *(Revisão excelente e abrangente)*

Wess, J., Eglen, R. M., Gautam, D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6:721–733. (Descreve os déficits funcionais sutis em camundongos que não apresentam determinados tipos de receptores)

Wessler, I., Kirkpatrick, C. J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154:1558–1571. (Resume as recentes descobertas que revelam os diversos papéis da acetilcolina)

Transmissão colinérgica

Fagerlund, M. J., Eriksson, L. I. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103:108–114. (Concentra-se nas descobertas recentes com potencial importância clínica)

Vrolix, K., Fraussen, J., Molenaar, P. C., et al. The auto-antigen repertoire in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43:380–400. (Analisa os autoanticorpos conhecidos e os seus papéis na miastenia gravis)

Fármacos que afetam a junção neuromuscular

Chen, Z. X.P., Morris, J. G., Rodriguez, R. L., Shukla, A. W., Tapia-Nunez, J., Okun, M. S. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins*. 2012; 4:1196–1222. (Analisa as recentes pesquisas sobre os serótipos botulínicos A-G)

Maddison, P., Newsom-Davis, J. Treatment for Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003279, 2003. [doi:10.1002/14651858.CD003279].

Nicholson, W. T., Sprung, J., Jankowski, C. J. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy*. 2007; 27:1181–1188. (Uma alternativa para a neostigmina)

Colinesterase

Jamal, G. A., Hansen, S., Julu, P. O. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology*. 2002; 181/182:23–33.

Silman, I., Sussman, J. L. Acetylcholinesterase: ‘classical’ and ‘non-classical’ functions and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:293–302. (Revisão sobre a estrutura molecular e as funções da acetilcolinesterase)

Zimmerman, G., Soreq, H. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. *Cell Tissue Res.* 2006; 326:655–669. (Revisão especulativa sobre evidências que sugerem funções para AChE além da hidrólise da ACh)

¹Ao contrário da maioria dos antagonistas, a galamina atua através de um mecanismo de inibição *alostérica* (i. e., atua em um local distinto do ponto de ligação da ACh).

⁶Entre os mais espetaculares surtos de envenenamento botulínico, está o incidente em Loch Maree na Escócia, em 1922, quando oito membros de uma pescaria morreram após consumir patê de pato no almoço. Seus serviçais, que certamente consumiram produtos mais baratos, sobreviveram. O dono da pousada cometeu suicídio.

⁷Também conhecida como eserê ou fava-de-ordálio. Na Idade Média, os extratos dessas favas eram utilizados para determinar a culpa ou a inocência de um indivíduo acusado de crime ou heresia. A morte do indivíduo indicava que ele era culpado.

Transmissão noradrenérgica

Considerações gerais

O neurônio noradrenérgico periférico e as estruturas inervadas por ele são alvos importantes para a ação de fármacos, tanto como objetos de investigação por si mesmos quanto como pontos visados por muitos fármacos clinicamente úteis. Neste capítulo, descrevem-se a fisiologia e a função dos neurônios noradrenérgicos e as propriedades dos receptores adrenérgicos (receptores nos quais atuam a norepinefrina [noradrenalina] e a epinefrina [adrenalina]), com uma discussão sobre as várias classes de fármacos que os afetam. Por conveniência, as tabelas finais do capítulo trazem, de maneira resumida, muitas das informações farmacológicas.

Catecolaminas

As catecolaminas são compostos que contêm um núcleo catecol (anel benzênico com dois grupos hidroxil adjacentes) e uma cadeia lateral amina ([Fig. 14.1](#)). Do ponto de vista farmacológico, as catecolaminas mais importantes são:

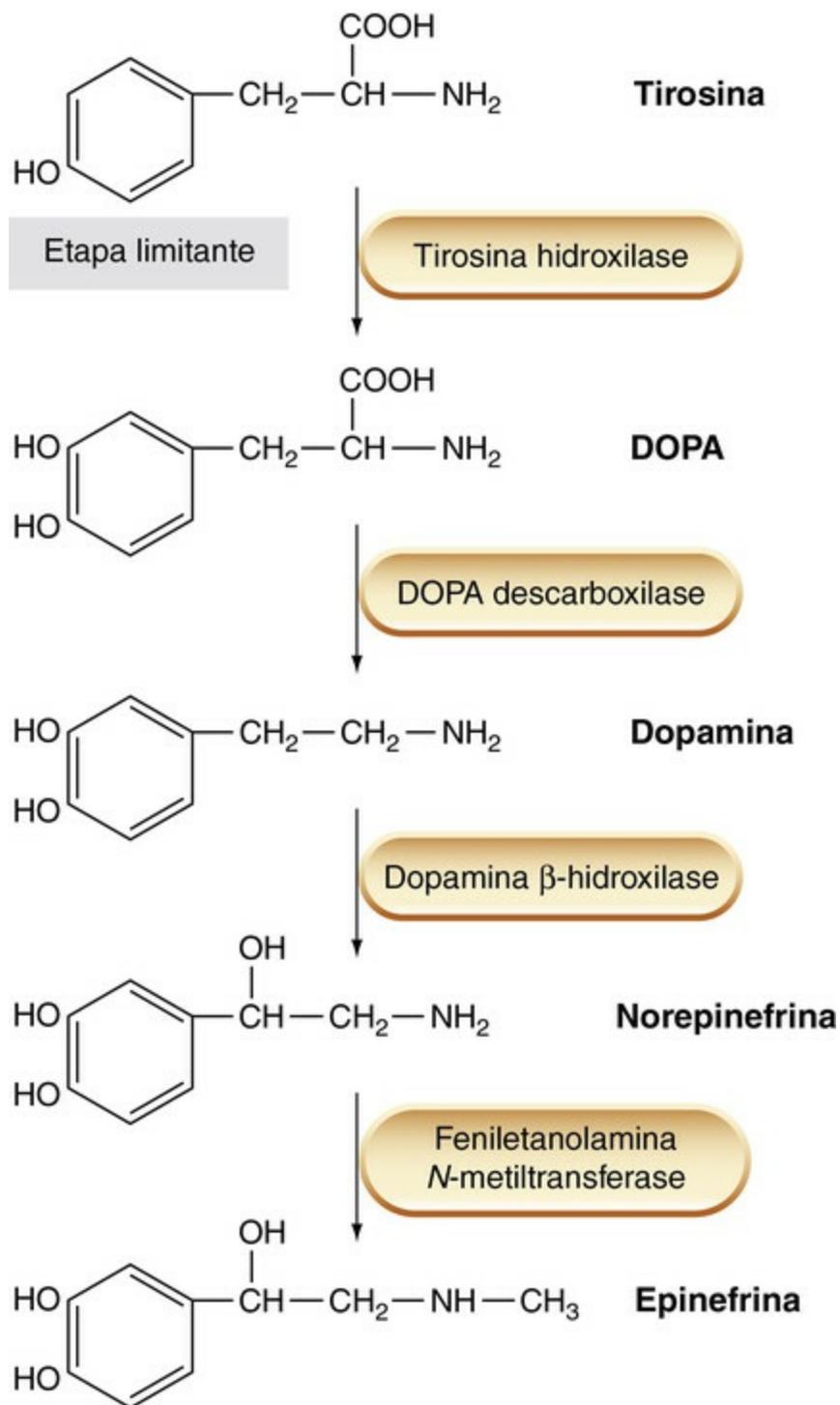


FIG. 14.1 Estruturas das principais catecolaminas.

- **Norepinefrina (noradrenalina)**, transmissor liberado pelas terminações nervosas simpáticas.
- **Epinefrina (adrenalina)**, hormônio secretado pela medula da suprarrenal.
- **Dopamina**, precursor metabólico da norepinefrina e epinefrina, e também transmissor/neuromodulador no sistema nervoso central.
- **Isoprenalina** (também conhecido como **isoproterenol**), derivado sintético da norepinefrina, ausente no organismo.

Classificação dos receptores adrenérgicos

Em 1896, Oliver e Schafer descobriram que a injeção de extratos da suprarrenal causava

aumento na pressão arterial. Após o isolamento subsequente da epinefrina como princípio ativo, Dale demonstrou, em 1913, que a epinefrina causa dois tipos distintos de efeitos, que são: vasoconstrição em certos leitos vasculares (efeito este que geralmente predomina e, juntamente com as ações no coração [pág. 184], provoca elevação da pressão arterial) e vasodilatação em outros. Dale demonstrou que o componente vasoconstritor desaparecia se o animal recebesse previamente uma injeção de um derivado do esporão de centeio (*ergot*)¹ (Cap. 15), e observou que a epinefrina causava, então, queda da pressão arterial, em vez de elevação. Esse resultado pode ser comparado à demonstração dos componentes nicotínicos e muscarínicos independentes da ação da acetilcolina por Dale (Cap. 13). Ele evitou interpretar essa observação em termos de tipos diferentes dos receptores, mas trabalhos farmacológicos posteriores, iniciados pelo de Ahlquist, mostraram claramente a existência de várias subclasses dos receptores adrenérgicos com distintas ações e distribuição nos tecidos (Tabela 14.1).

Tabela 14.1

Distribuição e efeitos dos receptores adrenérgicos

Tecidos e efeitos	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Músculo liso					
Vasos sanguíneos	Constricção	Constricção/dilatação	–	Dilatação	–
Brônquios	Constricção	–	–	Dilatação	–
Trato gastrointestinal	Relaxamento	Relaxamento (efeito pré-sináptico)	–	Relaxamento	–
Esfíncteres gastrointestinais	Contração	–	–	–	–
Útero	Contração	–	–	Relaxamento	–
Detrusor da bexiga	–	–	–	Relaxamento	Relaxamento
Esfíncter da bexiga	Contração	–	–	–	–
Vias seminais	Contração	–	–	Relaxamento	–
Íris (músculo radial)	Contração	–	–	–	–
Músculo ciliar	–	–	–	Relaxamento	–
Coração					
Frequência cardíaca	–	–	Aumento	Aumento ^a	–
Força de contração	–	–	Aumento	Aumento ^a	–
Outros tecidos/células					
Músculo esquelético	–	–	–	Tremor Aumento da massa muscular e da velocidade de contração Glicogenólise	Termogênese
Fígado (hepatócitos)	Glicogenólise	–	–	Glicogenólise	–
Gordura	–	–	–	–	Lipólise

(adipócitos)					Termogênese
Ilhotas pancreáticas (células B)	-	Diminuição da secreção de insulina	-	-	-
Glândulas salivares	Liberção de K ⁺	-	Secreção de amilase	-	-
Plaquetas	-	Agregação	-	-	-
Mastócitos	-	-	-	Inibição da liberaçãõ de histamina	-
Tronco encefálico	-	Inibição do efluxo simpático	-	-	-
Terminações nervosas					
Adrenérgicas	-	Diminuição da liberaçãõ	-	Aumento da liberaçãõ	-
Colinérgicas	-	Diminuição da liberaçãõ	-	-	-

*Em geral, esse efeito é de importância menor, mas pode tornar-se significativo na insuficiência cardíaca.

Ahlquist, em 1948, verificou que a ordem das potências de várias catecolaminas, incluindo epinefrina, norepinefrina e isoprenalina, seguia dois padrões distintos, dependendo da resposta que estava sendo medida. Ele postulou a existência de dois tipos de receptores, α e β , definidos em termos da potência dos agonistas, como se segue:

α : norepinefrina > epinefrina > isoprenalina

β : isoprenalina > epinefrina > norepinefrina

Reconheceu-se então que certos alcaloides derivados do esporão do centeio, que Dale estudara, agem como antagonistas seletivos dos receptores α -adrenérgicos, e que o fenômeno da inversão vasomotora da epinefrina de Dale refletia, portanto, a manifestação dos efeitos da epinefrina sobre receptores β , pelo bloqueio dos receptores α -adrenérgicos. Os antagonistas seletivos dos receptores β -adrenérgicos somente foram desenvolvidos a partir de 1955, quando seus efeitos confirmaram plenamente a classificação original de Ahlquist e também sugeriram a existência de subdivisões adicionais dos receptores α e β -adrenérgicos. Subsequentemente, observou-se que existem dois subtipos de receptores α (α_1 e α_2), cada um compreendendo três subclasses (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} e α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) e três subtipos de receptor β (β_1 , β_2 e β_3) – ao todo, nove subtipos distintos –, todos os quais são típicos receptores acoplados à proteína G (Tabela 14.2). Evidências originadas de experimentos com agonistas e antagonistas específicos, assim como estudos sobre camundongos “nocaute” para receptores (Philipp & Hein, 2004), mostraram que os receptores α_1 são particularmente importantes no sistema cardiovascular e no trato urinário baixo, enquanto os receptores α_2 são predominantemente neuronais e atuam inibindo a liberaçãõ do transmissor tanto no cérebro quanto nas terminações nervosas periféricas. As distintas funções das diferentes subclasses de receptores adrenérgicos α_1 e α_2 permanecem, em sua maior parte, obscuras; são frequentemente coexpressas nos mesmos tecidos, e podem formar heterodímeros, tornando difícil a análise farmacológica.

Tabela 14.2**Características dos adrenoreceptores**

	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Segundos mensageiros e efetores	Ativação da fosfolipase C ↑ Trifosfato de inositol ↑ Diacilglicerol ↑ Ca^{2+}	↓ AMPc ↓ Canais de cálcio ↑ Canais de potássio	↑ AMPc	↑ AMPc	↑ AMPc
Ordem de potência dos agonistas	NE > E >> ISO	E > NE >> ISO	ISO > NE > E	ISO > E > NE	ISO > NE = E
Agonistas seletivos	Fenilefrina Methoxamina	Clonidina	Dobutamina Xamoterol	Salbut Terbutalina Salmeterol Formoterol Clenbuterol	Mirabegron
Antagonistas seletivos	Prazosina Doxazocina	Ioimbina Idazoxano	Atenolol Metoprolol	Butoxamina	–

E, epinefrina; ISO, isoprenalina; NE, norepinefrina.

Cada um dos três principais subtipos de receptores está associado a um sistema específico de segundos mensageiros (Tabela 14.2). Assim, os receptores α_1 estão acoplados à fosfolipase C e produzem seus efeitos principalmente pela liberação de Ca^{2+} intracelular; os receptores α_2 estão negativamente acoplados à adenilil ciclase e reduzem a formação de AMPc, assim como inibem canais de Ca^{2+} e ativam canais de K^+ ; e todos os três tipos de receptores β agem por estimulação da adenilil ciclase. As Tabelas 14.1 e 14.2 mostram os principais efeitos produzidos por esses receptores e os principais fármacos que agem sobre eles; informações mais detalhadas sobre os agonistas e os antagonistas dos receptores adrenérgicos são apresentadas posteriormente nas Tabelas 14.4 e 14.5, respectivamente.

A distinção entre receptores β_1 e β_2 adrenérgicos é importante, pois os receptores β_1 são encontrados principalmente no coração, no qual são responsáveis pelos efeitos inotrópicos e cronotrópicos das catecolaminas (Cap. 21). Por outro lado, os receptores β_2 são responsáveis pelo relaxamento da musculatura lisa em vários órgãos. Em geral, estes últimos efeitos são úteis em terapêutica, enquanto os primeiros são mais frequentemente prejudiciais; em consequência, foram realizados esforços consideráveis para desenvolver agonistas β_2 seletivos, capazes de relaxar a musculatura lisa sem afetar o coração, e antagonistas β_1 seletivos, que pudessem exercer um efeito bloqueador útil sobre o coração, sem ao mesmo tempo bloquear os receptores β_2 ; por exemplo, no músculo liso brônquico (Tabela 14.1). É importante lembrar que a seletividade desses fármacos é mais relativa que absoluta. Assim, compostos usados como antagonistas β_1 seletivos invariavelmente têm também alguma ação sobre receptores β_2 , de modo que podem causar efeitos adversos, tais como broncoconstrição.

Com relação ao controle vascular, é importante observar que ambos os subtipos de receptores, α e β -adrenérgicos, são expressos em células musculares lisas, terminações

nervosas e células endoteliais, e seus papéis na regulação fisiológica e nas respostas farmacológicas do sistema cardiovascular estão apenas parcialmente elucidados (Guimaraes & Moura, 2001).

Fisiologia da transmissão noradrenérgica

O neurônio noradrenérgico

Os neurônios noradrenérgicos na periferia são neurônios pós-ganglionares simpáticos, cujos corpos celulares encontram-se nos gânglios simpáticos. Eles geralmente têm axônios longos² que terminam em uma série de varicosidades inseridas ao longo da rede de ramos terminais. Essas varicosidades contêm numerosas vesículas sinápticas, que são os locais de síntese e liberação de norepinefrina e mediadores coliberados, tais como ATP e neuropeptídeo Y (Cap. 12), que são armazenadas em vesículas e liberadas por exocitose (Cap. 4). Na maioria dos tecidos periféricos, o conteúdo tecidual de norepinefrina acompanha estreitamente a densidade da inervação simpática. À exceção da medula da suprarrenal, as terminações nervosas simpáticas são responsáveis por todo o conteúdo de norepinefrina dos tecidos periféricos. Órgãos como coração, baço, canais deferentes e alguns vasos sanguíneos são particularmente ricos em norepinefrina (5 a 50 nmol/g de tecido) e foram amplamente usados em estudos da transmissão noradrenérgica. Para informação detalhada sobre neurônios noradrenérgicos, Robertson (2004) e Cooper *et al.* (2002).



Classificação dos receptores adrenérgicos

- A principal classificação farmacológica em subtipos α e β baseou-se originalmente na ordem de potência de agonistas e, posteriormente, em antagonistas seletivos.
 - Subtipos dos receptores adrenérgicos:
 - Dois principais subtipos de receptor α , α_1 e α_2 , divididos cada um deles em três subtipos adicionais (1-/2- A,B,C)
 - Três subtipos de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_3)
 - Todos pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G (Cap. 3).
- Segundos mensageiros:
 - Os receptores α_1 -adrenérgicos ativam a fosfolipase C, produzindo trifosfato de inositol e diacilglicerol como segundos mensageiros
 - Os receptores α_2 -adrenérgicos inibem a adenilil ciclase, diminuindo a formação de AMPc
 - Todos os tipos de receptores β estimulam a adenilil ciclase.
- Os principais efeitos da ativação dos receptores são os seguintes:
 - Receptores α_1 : vasoconstrição, relaxamento da musculatura lisa gastrointestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática
 - Receptores α_2 : inibição da liberação de transmissores (incluindo a liberação de norepinefrina e acetilcolina pelos nervos autônomos), agregação plaquetária,

- contração do músculo liso vascular, da liberação de insulina
- Receptores β_1 : aumento da frequência e da força de contração cardíacas, hipertrofia cardíaca tardia
 - Receptores β_2 : broncodilatação, vasodilatação, relaxamento da musculatura lisa visceral, glicogenólise hepática e tremores musculares
 - Receptores β_3 : lipólise e termogênese; relaxamento do músculo detrusor da bexiga.

Síntese de norepinefrina

A via de biossíntese de norepinefrina é mostrada na [Figura 14-1](#) e os fármacos que alteram a síntese da norepinefrina são apresentados na [Tabela 14-6](#) (pág. 193). O precursor metabólico da norepinefrina é a *L-tirosina*, um aminoácido aromático que está presente nos fluidos corporais e é captado por neurônios adrenérgicos. A *tirosina hidroxilase*, uma enzima citosólica que catalisa a conversão da tirosina em *di-hidroxifenilalanina* (dopa), é encontrada apenas em células que contêm catecolaminas. Trata-se de uma enzima bastante seletiva; diferentemente de outras enzimas envolvidas no metabolismo das catecolaminas, não aceita derivados indólicos como substratos e, conseqüentemente, não está envolvida no metabolismo da 5-hidroxitriptamina (5-HT). Essa primeira etapa de hidroxilação é o principal ponto de controle para a síntese de norepinefrina. A tirosina hidroxilase é inibida pelo produto final da via de biossíntese, a norepinefrina, e isso proporciona o mecanismo para a regulação contínua e constante da velocidade de síntese. Ocorre uma regulação muito mais lenta, que leva horas ou dias, através de mudanças na taxa de produção da enzima.

Um análogo da tirosina, a α -**metiltirosina**, exerce potente inibição sobre a tirosina hidroxilase e é usado experimentalmente para bloquear a síntese de norepinefrina.

A próxima etapa, conversão de dopa em dopamina, é catalisada pela *dopa descarboxilase*, uma enzima citosólica que não está confinada exclusivamente em células que sintetizam catecolaminas. Ela é uma enzima relativamente inespecífica, e catalisa a descarboxilação de vários outros aminoácidos L-aromáticos, tais como a *L-histidina* e o *L-triptofano*, que são precursores na síntese de histamina ([Cap. 17](#)) e 5-HT ([Cap. 15](#)), respectivamente. A atividade da dopa descarboxilase não é fator limitante da velocidade de síntese da norepinefrina. Embora vários fatores, incluindo certos fármacos, afetem a enzima, ela não constitui um alvo apropriado para controlar a síntese de norepinefrina.

A *dopamina- β -hidroxilase* (DBH) é também uma enzima relativamente inespecífica, mas está restrita às células que sintetizam catecolaminas. Essa enzima está localizada em vesículas sinápticas, principalmente em forma ligada à membrana. Uma pequena quantidade da enzima é liberada das terminações nervosas adrenérgicas juntamente com a norepinefrina; esse componente representa a pequena proporção de enzima que se encontra na forma solúvel no interior da vesícula. Em contraste com a norepinefrina, a DBH liberada não está sujeita à degradação rápida ou captação, de modo que sua concentração no plasma e nos fluidos corporais pode ser usada como índice da atividade nervosa simpática global.

Muitos fármacos inibem a DBH, incluindo agentes quelantes de cobre e o **dissulfiram**

(um fármaco usado principalmente por seus efeitos sobre o metabolismo do etanol; [Cap. 49](#)). Tais fármacos podem causar uma depleção parcial dos estoques de norepinefrina e interferir na transmissão simpática. A deficiência de DBH é uma anomalia genética rara que causa falha na síntese de norepinefrina, o que acarreta hipotensão ortostática grave ([Cap. 22](#)).

A *feniletanolamina N-metiltransferase* (FNMT) catalisa a *N*-metilação da norepinefrina para epinefrina. A principal localização dessa enzima é na medula da suprarrenal, que contém uma população de células liberadoras de epinefrina (E) separada da menor proporção de células liberadoras de norepinefrina (N). As células E, que aparecem apenas após o nascimento, têm localização adjacente ao córtex da suprarrenal, e a produção de FNMT é induzida por ação dos hormônios esteroides secretados pelo córtex dessa glândula ([Cap. 33](#)). A FNMT é também encontrada em certas partes do cérebro, em que a epinefrina pode atuar como um transmissor, mas pouco se sabe sobre sua função no sistema nervoso central (SNC).

A renovação (*turnover*) da norepinefrina pode ser medida em condições de equilíbrio através da determinação da velocidade de acúmulo de norepinefrina marcada após administração de um precursor marcado, tal como tirosina ou dopa. O tempo de renovação é definido como o tempo necessário para que uma quantidade de norepinefrina igual ao conteúdo tecidual total seja degradada e resintetizada. Em tecidos periféricos, o tempo de renovação costuma ser de aproximadamente 5 a 15 horas, mas torna-se muito menor se houver aumento da atividade nervosa simpática. Em circunstâncias normais, a velocidade de síntese mantém estreita correspondência com a velocidade de liberação, de modo que o conteúdo de norepinefrina nos tecidos permanece constante, independentemente do quão rapidamente o mediador seja liberado.

Armazenamento de norepinefrina

A maior parte da epinefrina nas terminações nervosas ou células cromafins está contida em vesículas e, em condições normais, apenas uma pequena quantidade encontra-se na forma livre no citoplasma. A concentração nas vesículas é muito elevada (0,3 a 1,0 mol/l), mantida pelo *transportador vesicular de monoaminas* (VMAT, do inglês, *vesicular monoamine transporter*), que é semelhante ao transportador de aminas responsável pela captura de norepinefrina nas terminações nervosas ([Cap. 12](#)), mas utiliza o gradiente transvesicular de prótons como força impulsora. Certos fármacos, como a **reserpina** (pág. [181](#); [Tabela 14.3](#)), bloqueiam esse transporte e causam depleção dos estoques vesiculares de norepinefrina nas terminações nervosas. As vesículas contêm dois constituintes principais além da norepinefrina, ATP (em torno de quatro moléculas para cada molécula de norepinefrina) e uma proteína chamada *cromogranina A*. Essas substâncias são liberadas juntamente com a norepinefrina e, de modo geral, presume-se que haja a formação de um complexo reversível dentro da vesícula, dependendo, em parte, das cargas opostas nas moléculas da norepinefrina e do ATP. Isso serviria tanto para reduzir a osmolaridade do conteúdo das vesículas, quanto para reduzir a tendência da norepinefrina de extravasar das vesículas para o interior da terminação nervosa.

Tabela 14.3

Características dos sistemas de transporte de norepinefrina (noradrenalina)

	Neuronal (NET)	Extraneuronal (EMT)	Vesicular (VMAT)
Transporte de NE (coração de rato) $V_{\text{máx}}$ (nmol/g ⁻¹ min ⁻¹)	1,2	100	–
K_m (μmol/l)	0,3	250	~0,2
Especificidade	NE > E > ISO	E > NE > ISO	NE = E = ISO
Localização	Membrana neuronal	Membrana celular não neuronal (músculo liso, músculo cardíaco, endotélio)	Membrana da vesícula sináptica
Outros substratos	Tiramina Metilnorepinefrina Fármacos bloqueadores de neurônios adrenérgicos (p. ex., guanetidina) Anfetamina ^a	(+)-Norepinefrina Dopamina 5-Hidroxitriptamina Histamina	Dopamina 5-Hidroxitriptamina Guanetidina MPP+ (Cap. 40)
Inibidores	Cocaína Antidepressivos tricíclicos (p. ex., desipramina) Fenoxibenzamina Anfetamina ^a	Normetanefrina Hormônios esteroides (p. ex., corticosterona) Fenoxibenzamina	Reserpina Tetrabenazina

Para detalhes, [Gainetdinov & Caron, 2003](#).

E, epinefrina; ISO, isoprenalina; NE, norepinefrina.

^aA amfetamina é transportada lentamente, de modo que atua como substrato e também como um inibidor da captura de norepinefrina (noradrenalina).

O próprio ATP tem uma função de transmissor nas sinapses noradrenérgicas ([Fig. 12.5; Cap. 16](#)), sendo responsável pelo potencial sináptico excitatório rápido e pela rápida fase de contração produzida pela atividade nervosa simpática em muitos tecidos musculares lisos.

Liberação de norepinefrina

Os processos que vinculam a chegada de um impulso nervoso a uma terminação nervosa com a entrada de Ca²⁺ e a liberação do transmissor são descritos no [Capítulo 4](#). Os fármacos que alteram a liberação da norepinefrina são apresentados na [Tabela 14.6](#) (pág. [193](#)).

Uma característica incomum do mecanismo de liberação nas varicosidades dos nervos noradrenérgicos é que, quando um impulso nervoso atinge uma varicosidade, a probabilidade de liberação, mesmo de uma só vesícula, é muito baixa (menos que 1 em 50). Um único neurônio contém muitos milhares de varicosidades, de modo que um impulso conduz à descarga de umas poucas centenas de vesículas, espalhadas em uma ampla área. Isso contrasta acentuadamente com a junção neuromuscular ([Cap. 13](#)), em que a probabilidade de liberação em um único botão é elevada, e a liberação de

acetilcolina é nitidamente localizada.

Regulação da liberação de norepinefrina

A liberação de norepinefrina é afetada por uma variedade de substâncias que agem em receptores pré-sinápticos (Cap. 12). Muitos tipos diferentes de terminações nervosas (colinérgica, noradrenérgica, dopaminérgica, 5-HT-érgica etc.) estão sujeitos a esse tipo de controle, e muitos mediadores diferentes (acetilcolina agindo por meio de receptores muscarínicos, catecolaminas através de receptores α e β -adrenérgicos, angiotensina II, prostaglandinas, nucleotídeos purínicos, neuropeptídeos etc.) podem agir em terminações pré-sinápticas. A modulação pré-sináptica representa um importante mecanismo de controle fisiológico em todo o sistema nervoso.

Além disso, atuando em receptores pré-sinápticos β_2 , a norepinefrina pode regular sua própria liberação, e também a do ATP coliberado (Cap. 12). Acredita-se que isso ocorra fisiologicamente, de tal modo que a norepinefrina liberada exerce um efeito inibitório local sobre as terminações das quais ela se origina – o chamado mecanismo de *retroalimentação autoinibitória* (Fig. 14.2; Gilsbach & Hein, 2012). Os agonistas ou antagonistas que afetam esses receptores pré-sinápticos podem ter consideráveis efeitos sobre a transmissão simpática. No entanto, a importância fisiológica da autoinibição pré-sináptica no sistema nervoso simpático é ainda um pouco polêmica, e há evidências de que, na maioria dos tecidos, ela tem menos influência do que possam indicar as medidas bioquímicas do extravasamento do transmissor. Assim, apesar de o bloqueio dos autorreceptores provocar grandes alterações no *extravasamento* de norepinefrina (*i. e.*, a quantidade de norepinefrina liberada na solução do banho ou na corrente sanguínea quando nervos simpáticos são estimulados), as mudanças respectivas na resposta tecidual são frequentemente pequenas. Isso sugere que o que é medido em experimentos de extravasamento pode não ser o componente fisiologicamente importante da liberação do transmissor.

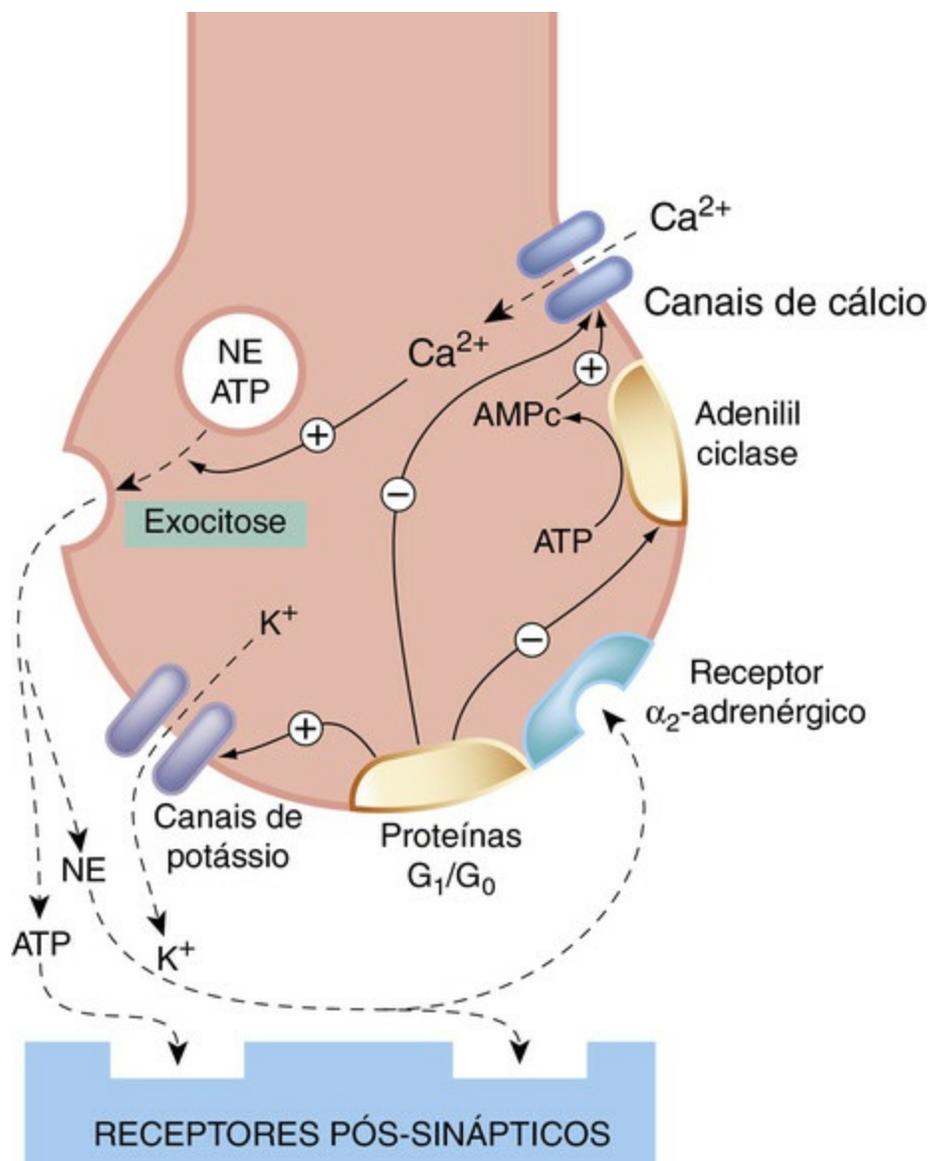


FIG. 14.2 Controle do mecanismo de retroalimentação da liberação de norepinefrina (NE). O receptor α_2 pré-sináptico inibe o influxo de Ca^{2+} em resposta à despolarização membranar através de uma ação das subunidades $\beta\gamma$ da proteína G associada aos canais de cálcio voltagem-dependentes (Cap. 3).

O mecanismo de retroalimentação inibitório opera por meio dos receptores α_2 -adrenérgicos, que inibem a adenilil ciclase e impedem a abertura de canais de cálcio. As terminações nervosas simpáticas também contêm receptores β_2 , acoplados à ativação da adenilil ciclase, que *aumentam* na liberação de norepinefrina. Ainda não está esclarecido se eles apresentam alguma função fisiológica.

Captura e degradação das catecolaminas

A ação da norepinefrina liberada termina principalmente pela captura do transmissor nas terminações nervosas noradrenérgicas. Parte da norepinefrina é também sequestrada por outras células da vizinhança. A epinefrina e a norepinefrina circulantes são degradadas enzimaticamente, mas muito mais lentamente que a acetilcolina (Cap. 13), em que a acetilcolinesterase localizada na sinapse inativa o transmissor em milissegundos. As duas enzimas principais que metabolizam as catecolaminas estão

localizadas intracelularmente; por isso, a captação pelas células precede necessariamente a degradação metabólica.

Captura das catecolaminas

Cerca de 75% da norepinefrina liberada pelos neurônios simpáticos são capturadas e reempacotadas dentro de vesículas. Esse processo serve para encurtar a ação da norepinefrina liberada, assim como para reciclá-la. Os 25% restantes são capturados por células não neuronais nas proximidades, limitando sua disseminação local. Esses dois mecanismos de captura dependem de moléculas transportadoras distintas. A captura neuronal é realizada pelo transportador de norepinefrina presente na membrana plasmática (geralmente conhecido como NET [do inglês, *norepinephrine transporter*], transportador de norepinefrina), que pertence à família das proteínas transportadoras de neurotransmissores (NET, DAT, SERT etc.), específicas para os diferentes transmissores aminados, descritos no [Capítulo 12](#). Esses transportadores atuam como cotransportadores de Na^+ , Cl^- e a amina em questão, utilizando o gradiente eletroquímico para o Na^+ como força motriz. O empacotamento dentro de vesículas ocorre através do *transportador vesicular de monoaminas* (VMAT), impulsionado pelo gradiente de prótons entre o citosol e o conteúdo vesicular. A captura extraneuronal é realizada pelo *transportador extraneuronal de monoaminas* (EMT, do inglês, *extraneuronal monoamine transporter*), que pertence a uma grande e amplamente distribuída família de transportadores de cátions orgânicos (OCTs, [Cap. 8](#)). O NET é relativamente seletivo para norepinefrina, com alta afinidade e velocidade máxima de captura pequena, e é importante na manutenção dos estoques liberáveis de norepinefrina. O EMT tem menor afinidade e maior capacidade de transporte que o NET, e transporta epinefrina e isoprenalina, bem como norepinefrina. Os efeitos de vários fármacos importantes que agem em neurônios noradrenérgicos dependem de sua capacidade ou de inibir o NET ou de entrar na terminação nervosa com o seu auxílio. A [Tabela 14.3](#) resume as propriedades das capturas neuronal e extraneuronal.

Degradação metabólica das catecolaminas

As catecolaminas endógenas e exógenas são metabolizadas principalmente por duas enzimas intracelulares: *monoamino-oxidase* (MAO) e *catecol-O-metil transferase* (COMT). A MAO (a qual existem duas isoformas distintas, MAO-A e MAO-B; [Caps. 39](#) e [47](#)) está ligada à membrana externa das mitocôndrias. Ela é abundante nas terminações nervosas noradrenérgicas, mas também é encontrada no fígado, no epitélio intestinal e em outros tecidos. A MAO converte catecolaminas em seus aldeídos correspondentes³ que, na periferia, são rapidamente metabolizados pela *aldeído desidrogenase* ao ácido carboxílico correspondente (a norepinefrina dá origem ao 3,4-di-hidroxfenilglicol; [Fig. 14.3](#)). A MAO pode também oxidar outras monoaminas, dentre as quais, dopamina e 5-HT. Ela é inibida por vários fármacos, que são usados principalmente por seus efeitos no sistema nervoso central, em que essas três aminas têm funções transmissoras ([Cap. 39](#)). Esses fármacos têm efeitos adversos importantes, que estão relacionados com distúrbios da transmissão

adrenérgica periférica. No interior dos neurônios simpáticos, a MAO controla o conteúdo de dopamina e norepinefrina, e o estoque liberável de norepinefrina aumenta, caso a enzima seja inibida. A MAO e seus inibidores são discutidos com mais detalhes no [Capítulo 47](#).

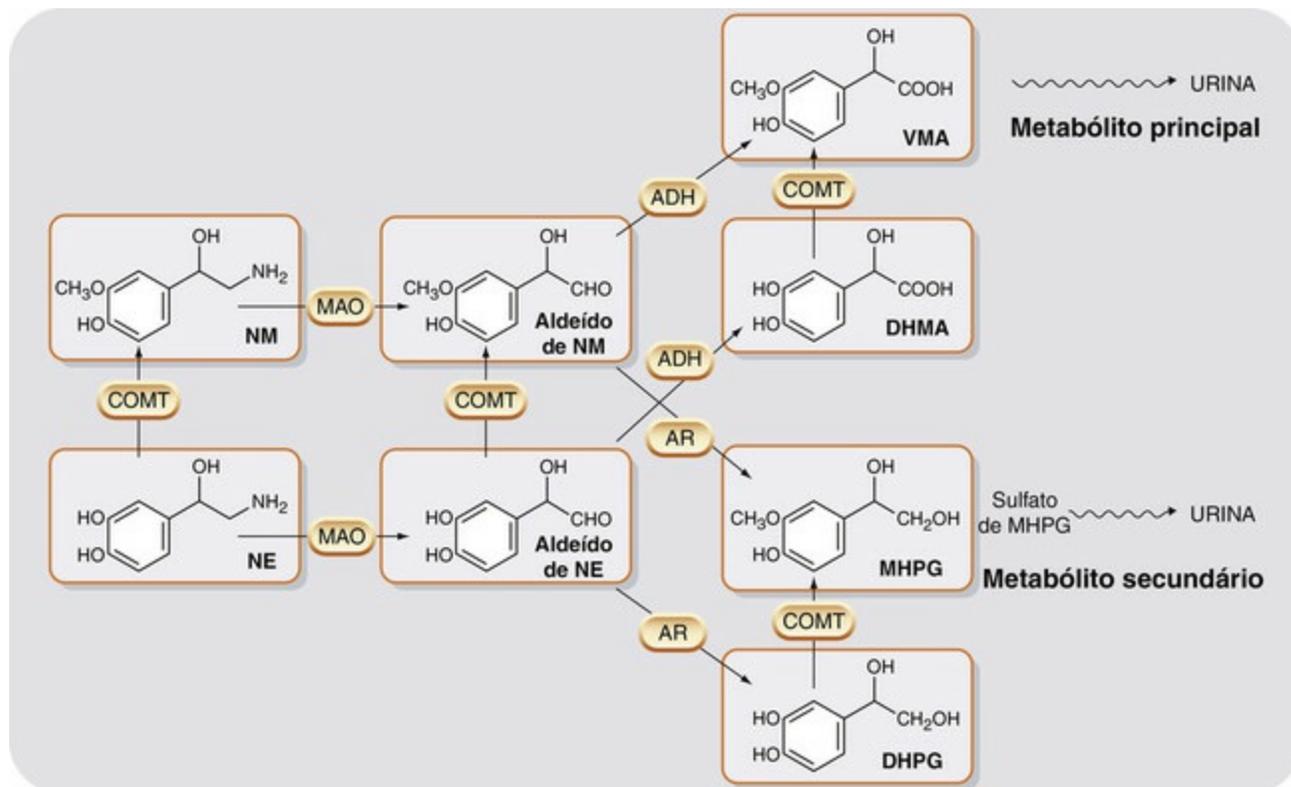


FIG. 14.3 As principais vias do metabolismo da norepinefrina.

O ramo oxidativo (catalisado pela ADH) predomina, produzindo VMA como o principal metabólito urinário. O ramo redutor (catalisado pela AR) produz o metabólito menos abundante, MHPG, que é conjugado ao sulfato de MHPG antes de ser eliminado. ADH, aldeído desidrogenase; AR, aldeído redutase; COMT, catecol-O-metiltransferase; DHMA, ácido 3,4-di-hidroxi-1-fenilglicol; DHPG, 3,4-dihidroxi-1-fenilglicol; MAO, monoamino-oxidase; MHPG, 3-metoxi-4-hidroxi-1-fenilglicol; NE, norepinefrina; NM, normetanefrina; VMA, ácido vanililmandélico.

A segunda mais importante via para o metabolismo de catecolaminas envolve a metilação, pela COMT, de um dos grupos hidroxila do catecol, produzindo um derivado metoxi. A COMT está ausente nos neurônios noradrenérgicos, mas é encontrada na medula da suprarrenal e em muitas outras células e tecidos. O produto final formado pela ação sequencial de MAO e COMT é o *3-metoxi-4-hidroxi-1-fenilglicol* (MHPG; Fig. 14.3). Esse composto é parcialmente conjugado a derivados sulfato ou glicuronídeo, que são eliminados na urina, mas a sua maioria é convertida a *ácido vanililmandélico* (VMA; Fig. 14.3) e eliminado na urina nessa forma. Em pacientes com tumores do tecido cromafim que secretam essas aminas (uma causa rara de hipertensão arterial), a eliminação urinária de VMA encontra-se acentuadamente aumentada, sendo utilizada como teste diagnóstico para essa condição.

Na periferia, nem MAO ou COMT são primariamente responsáveis pelo término da ação do transmissor, e a maior parte da norepinefrina liberada é rapidamente recaptada pelo NET. As catecolaminas circulantes são sequestradas e inativadas por uma

combinação de NET, EMT e COMT, e a importância relativa de cada processo varia de acordo com o agente envolvido. Assim, a norepinefrina circulante é removida principalmente pelo NET, enquanto a epinefrina é mais dependente do EMT. Por sua vez, a isoprenalina não é substrato para o NET, sendo removida por uma combinação de EMT e COMT.

No sistema nervoso central ([Cap. 39](#)), a MAO é mais importante como mecanismo de término da ação do transmissor do que na periferia; de fato, camundongos “nocaute” de MAO apresentam maior aumento na transmissão noradrenérgica cerebral do que camundongos “nocaute” de NET, nos quais os estoques neuronais de norepinefrina estão sensivelmente depletados ([Gainetdinov & Caron, 2003](#)). O principal produto de eliminação da norepinefrina liberada no cérebro é o MHPG.

Fármacos que agem sobre a transmissão noradrenérgica

Os efeitos de muitos fármacos clinicamente importantes, particularmente aqueles usados no tratamento de doenças cardiovasculares, respiratórias e psiquiátricas ([Caps. 21, 22, 28 e 47](#)), decorrem da interferência na função de neurônios noradrenérgicos ou atuação em receptores adrenérgicos, transportadores, ou enzimas metabolizadoras de catecolaminas. As propriedades dos mais importantes fármacos dessa categoria estão resumidas nas [Tabelas 14.4-14.6](#).

Tabela 14.4

Agonistas dos adrenoceptores ($-\alpha$ e $-\beta$)

Fármaco	Ação principal	Utilização/função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Noradrenalina (Norepinefrina)	Agonista α/β	Utilizado por vezes na hipotensão nos cuidados intensivos Transmissor nos neurônios pós-ganglionares simpáticos e no SNC	Hipertensão, vasoconstrição, taquicardia (ou bradicardia reflexa), arritmias ventriculares	Mal absorvido por via oral Rápida remoção pelos tecidos Metabolizado por MAO e COMT $t_{1/2}$ plasmático ~2 min	–
Adrenalina (Epinefrina)	Agonista α/β	Asma (tratamento de emergência), choque anafilático, parada cardíaca Adicionado a soluções anestésicas locais Principal hormônio da medula suprarrenal	Iguais aos da norepinefrina	Iguais aos da norepinefrina Administrada por via i.m. ou s.c. (via intravenosa em ambiente de cuidados intensivos)	Cap. 28
Isoprenalina	Agonista β (não seletivo)	Asma (obsoleto)	Taquicardia, arritmias	Alguma captação tecidual seguida de inativação	Substituído pelo salbut no tratamento da

				(COMT) $t_{1/2}$ plasmático ~ 2 h	asma (Cap. 28)
Dobutamina	Agonista β_1 (não seletivo)	Choque cardiogênico	Arritmias	$t_{1/2}$ plasmático ~ 2 min Administrado por via i.v.	Cap. 21
Salbut	Agonista β_2	Asma, trabalho de parto prematuro	Taquicardia, arritmias, vasodilatação periférica	Administrado por via oral ou aerossol Excretado majoritariamente inalterado $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	Cap. 28
Salmeterol	Agonista β_2	Asma	Iguais aos do salbut	Administrado por via aerossol Ação prolongada	Formoterol é semelhante
Terbutalina	Agonista β_2	Asma Prevenção de partos prematuros	Iguais aos do salbut	Mal absorvido por via oral Administrado por aerossol Excretado majoritariamente inalterado $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	Cap. 28
Clembuterol	Agonista β_2	Ação "anabólica" para aumentar a força muscular	Iguais aos do salbut	Ativo oralmente Ação prolongada	De uso ilícito no desporto
Mirabegron	Agonista β_3	Sintomas de bexiga hiperativa	Taquicardia	Ativo oralmente, dose única diária	Cap. 29
Fenilefrina	Agonista α_1	Descongestão nasal	Hipertensão, bradicardia reflexa	Administrado por via intranasal Metabolizado por MAO $t_{1/2}$ plasmático curto	-
Metoxamina	Agonista α (não seletivo)	Descongestão nasal	Iguais aos da fenilefrina	Administrado por via intranasal $t_{1/2}$ plasmático ~ 1 h	-
Clonidina	Agonista parcial α_2	Hipertensão, enxaqueca	Sonolência, hipotensão ortostática, edema e aumento de peso, hipertensão resistente	Bem absorvido oralmente Excretado inalterado e como conjugado $t_{1/2}$ plasmático ~ 12 h	Cap. 21

Tabela 14.5

Agonistas dos adrenoceptores

Fármaco	Ação principal	Utilização/função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Antagonistas dos adrenoceptores- α					

Fenoxibenzamina	Antagonista α (não seletivo, irreversível) Inibidor da recaptação	Feocromocitoma	Hipotensão postural, taquicardia, congestão nasal, impotência	Absorvido oralmente $t_{1/2}$ plasmático ~ 12 h	A ação persiste para além da presença do fármaco no plasma devido à ligação covalente ao receptor
Fentolamina	Antagonista α (não seletivo), vasodilatador	Raramente usado	Iguais aos da fenoxibenzamina	Geralmente administrado via i.v. Metabolizado pelo fígado $t_{1/2}$ plasmático ~ 2 h	
Prazosina	Antagonista α_1	Hipertensão	Iguais aos da fenoxibenzamina	Absorvido oralmente Metabolizado pelo fígado $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	Doxazosina, terazosina são semelhantes, mas de ação mais prolongada Cap. 22
Tansulosina	Antagonista α_{1A} (“uroselectivo”)	Hiperplasia da próstata	Dificuldade na ejaculação	Absorvido oralmente $t_{1/2}$ plasmático ~ 5 h	Seletivo para o adrenoceptor- α_{1A}
Ioimbina	Antagonista α_2	Não é utilizado clinicamente Tido como afrodisíaco	Excitação, hipertensão	Absorvido oralmente Metabolizado pelo fígado $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	
Antagonistas dos adrenoceptores- β					
Propranolol	Antagonista β (não seletivo)	Angina, hipertensão, arritmias cardíacas, ansiedade, tremores, glaucoma	Broncoconstrição, insuficiência cardíaca, extremidades corporais frias, fadiga e depressão, hipoglicemia	Absorvido oralmente Extenso metabolismo pré-sistêmico Cerca de 90% liga-se a proteínas plasmáticas $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	O timolol é semelhante e utilizado principalmente no tratamento do glaucoma Cap. 21
Alprenolol	Antagonista β (não seletivo) (agonista parcial)	Iguais às do propranolol	Iguais às do propranolol	Absorvido oralmente Metabolizado pelo fígado $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	O oxprenolol e o pindolol são semelhantes Cap. 21
Metoprolol	Antagonista β_1	Angina, hipertensão, arritmias	Iguais às do propranolol, menor risco de broncoconstrição	Absorvido oralmente Metabolizado majoritariamente no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~ 3 h	O atenolol é semelhante, mas com uma meia-vida maior Cap. 21
Nebivolol	Antagonista β_1 Aumenta a síntese	Hipertensão	Fadiga, dores de cabeça	Absorvido oralmente	–

	de óxido nítrico			$t_{1/2} \sim 10$ h	
Butoxamina	Antagonista β_2 seletivo Agonista α fraco	Sem usos clínicos	–	–	–
Antagonistas dos adrenocetores α e β					
Labetalol	Antagonista α/β	Hipertensão na gravidez	Hipotensão postural, broncoconstrição	Absorvido oralmente Conjugado no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	Caps. 21 e 22
Carvedilol	Antagonista β/α_1	Insuficiência cardíaca	Iguais aos restantes bloqueadores β Agravamento inicial da insuficiência cardíaca Insuficiência renal	Absorvido oralmente $t_{1/2} \sim 10$ h	Ações adicionais podem ter benefícios clínicos. Cap. 21

Tabela 14.6

Fármacos que alteram a síntese, liberação ou a recaptção da norepinefrina

Fármaco	Ação principal	Utilização/função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Fármacos que afetam a síntese de NE					
α -Metil-p-tirosina	Inibe a tirosina hidroxilase	Ocasionalmente utilizado no feocromocitoma	Hipotensão, sedação	–	–
Carbidopa	Inibe a dopa-descarboxilase	Utilizado como coadjuvante da levodopa na prevenção de efeitos periféricos	–	Absorvido oralmente Não penetra no cérebro	Cap. 40
Metildopa	Precursor de falso transmissor	Hipertensão na gravidez	Hipotensão, sonolência, diarreia, disfunção erétil, hipersensibilidade	Absorvido lentamente pela boca Excretado na forma inalterada ou como conjugado $t_{1/2}$ plasmático ~ 6 h	Cap. 22
L-di-hidroxi-fenilserina (L-DOPS)	Convertido em NE através da dopa-descarboxilase; consequentemente, aumenta a liberação e a síntese da NE	Hipotensão ortostática	Não conhecidos	Absorvido oralmente Duração da ação ~ 6 h	Atualment ensaios
Fármacos que liberam NE (aminas simpaticomiméticas de ação indireta)					
Tiramina	Liberação de NE	Sem uso clínico Presente em vários alimentos	Iguais aos da norepinefrina	Geralmente destruído nos intestinos pela MAO Não penetra no cérebro	Cap. 47

Anfetamina	Liberação de NE, inibidor da MAO, inibidor da NET, estimulante do SNC	Utilizado como estimulante do SNC na narcolepsia e também (paradoxalmente) em crianças hiperativas Supressor do apetite Fármaco com efeito aditivo	Hipertensão, taquicardia, insônia Psicose aguda em caso de overdose Dependência	Bem absorvida oralmente Penetra livremente no cérebro Excretado inalterado na urina $t_{1/2}$ plasmático ~ 12 h, dependendo do fluxo e pH urinários	Cap. 48 O metilfenidato atua a nível da amígdala, semelhante à ação da cocaína (utilizado para os sintomas da hiperatividade no SNC) (Cap. 49)
Efedrina	Liberação de NE, agonista β , ação estimuladora fraca do SNC	Descongestão nasal	Iguais aos da anfetamina, mas menos pronunciados	Semelhantes aos da anfetamina	Contraindicado em caso de administração de IMAO
Fármacos que inibem a liberação de NE					
Reserpina	Esgota os níveis de NE ao inibir o VMAT	Hipertensão (obsoleto)	Iguais aos da metildopa Também depressão, parkinsonismo, ginecomastia	Mal absorvido oralmente Metabolizado lentamente $t_{1/2}$ plasmático ~ 100 h Excretado no leite	Efeito anti-hipertensivo desenvolvido lentamente, persiste quando o fármaco está em suspensão
Guanetidina	Inibe a liberação de NE Também provoca depleção da NE e pode danificar irreversivelmente os neurônios de NE	Hipertensão (obsoleto)	Iguais aos da metildopa Hipertensão na primeira administração	Mal absorvido oralmente Majoritariamente excretado inalterado na urina $t_{1/2}$ plasmático ~ 100 h	Ação evita a liberação de NE
Fármacos que alteram a recaptação de NE					
Imipramina	Bloqueia o transportador neuronal (NET) Também apresenta ação semelhante à da atropina	Depressão	Efeitos iguais aos da atropina Arritmias cardíacas no caso de overdose	Bem absorvido oralmente 95% ligam-se às proteínas plasmáticas Convertido em metabólito ativo (desmetilimipramina) $t_{1/2}$ plasmático ~ 4 h	A desipramina e a amitriptilina são semelhantes (Cap. 47)
Cocaína	Anestésico local; bloqueia o NET estimulante do SNC	Raramente utilizado como anestésico local Fármaco altamente aditivo	Hipertensão, excitação, convulsões, dependência	Bem absorvido por via oral ou intranasal	Caps. 43 e 44

COMT, catecol-O-metiltransferase; MAO, monoamina oxidase; NE, norepinefrina; VMAT, transportador de monoamina vesicular.

Fármacos que agem em receptores adrenérgicos

A atividade geral desses fármacos é ditada por sua afinidade, eficácia e seletividade com relação aos diferentes tipos de receptores adrenérgicos, e intensa atividade de pesquisa é aplicada ao desenvolvimento de fármacos com propriedades direcionadas para indicações clínicas específicas. Como resultado, a farmacopeia é rica em ligantes de receptores adrenérgicos. Com efeito, muitas necessidades clínicas são contempladas por fármacos que relaxam a musculatura lisa em diferentes órgãos do corpo⁴ e aqueles que bloqueiam os efeitos estimulantes cardíacos do sistema nervoso simpático; por outro lado, a estimulação cardíaca é, em geral, um fenômeno indesejável na doença crônica.



Transmissão noradrenérgica

- A síntese do transmissor envolve o seguinte:
 - A L-tirosina é convertida em di-hidroxitifilalanina (dopa) pela tirosina hidroxilase (etapa limitante). A tirosina hidroxilase ocorre apenas em neurônios catecolaminérgicos
 - A dopa é convertida em dopamina pela dopa descarboxilase
 - A dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina β -hidroxilase (DBH), localizada nas vesículas sinápticas
 - Na medula da suprarrenal, a norepinefrina é convertida em epinefrina pela feniletanolamina *N*-metiltransferase.
- Armazenamento do transmissor: a norepinefrina é armazenada em alta concentração nas vesículas sinápticas, juntamente com ATP, cromogranina e DBH, todos os quais são liberados por exocitose. O transporte de norepinefrina para o interior das vesículas ocorre por um transportador sensível a reserpina (VMAT). O conteúdo de norepinefrina no citosol é geralmente baixo, pela presença de monoamino-oxidase nas terminações nervosas.
- A liberação do transmissor geralmente ocorre por exocitose mediada pelo Ca^{2+} a partir de varicosidades presentes na rede terminal. Ocorre liberação não exocitótica em resposta a agentes simpatomiméticos de ação indireta (p. ex., **anfetamina**), que deslocam a norepinefrina das vesículas. A norepinefrina sai da fenda pela ação do transportador NET (transporte reverso).
- A ação do transmissor é finalizada principalmente pela captura da norepinefrina nas terminações nervosas, mediada pelo transportador NET, o qual é bloqueado por fármacos antidepressivos tricíclicos e **cocaína**.
- A liberação de norepinefrina é regulada por retroalimentação autoinibitória mediada por receptores α_2 -adrenérgicos.
- Ocorre cotransmissão em muitas terminações nervosas noradrenérgicas, sendo o ATP e o neuropeptídeo Y frequentemente coliberados com NE. O ATP medeia a fase inicial da contração da musculatura lisa em resposta à atividade nervosa simpática.

De modo geral, os agonistas de receptores β -adrenérgicos são úteis como relaxantes da musculatura lisa (especialmente nas vias aéreas), enquanto os antagonistas β -adrenérgicos (geralmente denominados β -bloqueadores) são usados principalmente em função de seus efeitos cardiodepressores. Os antagonistas de receptores α -adrenérgicos

são usados principalmente em indicações cardiovasculares, em virtude de seus efeitos vasodilatadores, e também para o tratamento de hiperplasia prostática. A epinefrina, com o seu conjunto de ações na estimulação cardíaca, vasodilatadora e vasoconstritora, tem uma importância única no tratamento da parada cardíaca ([Cap. 21](#)). Os antagonistas seletivos dos adrenocetores α têm relativamente poucos usos clínicos.

Agonistas de receptores adrenérgicos

Exemplos de agonistas de receptores adrenérgicos (também conhecidos como fármacos *simpatomiméticos de ação direta*) são dados na [Tabela 14.2](#), e as características dos fármacos individuais estão resumidas na [Tabela 14.4](#).

Efeitos

Os principais efeitos fisiológicos mediados pelos diferentes tipos de receptores adrenérgicos estão resumidos na [Tabela 14.1](#).

Musculatura lisa

Todos os tipos de músculo liso, exceto do trato gastrointestinal, contraem-se em resposta à estimulação dos receptores α_1 -adrenérgicos, através da ativação do mecanismo de transdução de sinal, conduzindo à liberação intracelular de Ca^{2+} descrito no [Capítulo 4](#).

Quando agonistas α -adrenérgicos são administrados por via sistêmica a animais experimentais ou humanos, a ação mais importante é no músculo liso vascular, particularmente na pele e nos leitos vasculares esplâncnicos, que sofrem forte constrição. As grandes artérias e veias, assim como as arteríolas, são também contraídas, resultando em diminuição da complacência vascular, aumento da pressão venosa central e aumento da resistência periférica, tudo contribuindo tanto para aumento da pressão arterial sistólica e diastólica quanto do trabalho cardíaco. Alguns leitos vasculares (p. ex., cerebral, coronariano e pulmonar) são relativamente pouco afetados.

No animal inteiro, os reflexos barorreceptores são ativados pelo aumento na pressão arterial produzido por agonistas α -adrenérgicos, causando bradicardia reflexa e inibição da respiração.

Os agonistas α -adrenérgicos estimulam também a musculatura lisa dos canais deferentes, da cápsula esplênica e dos músculos levantadores da pálpebra (ou membrana nictitante, em algumas espécies), e, anteriormente, esses órgãos foram muito utilizados em estudos farmacológicos.

Os receptores α -adrenérgicos envolvidos na contração da musculatura lisa são principalmente do tipo α_1 , embora o músculo liso vascular contenha tanto receptores α_1 como α_2 . Parece que os receptores α_1 situam-se próximos aos locais de liberação (sendo principalmente responsáveis pela vasoconstrição mediada por neurônios), enquanto os receptores α_2 localizam-se em outras partes sobre a superfície da fibra muscular, sendo ativados pelas catecolaminas circulantes.

A estimulação dos receptores β causa relaxamento da maioria dos tipos de musculatura lisa, por aumento da formação de AMPc ([Cap. 4](#)). Além disso, a ativação dos

receptores β aumenta a extrusão de Ca^{2+} e a ligação intracelular do Ca^{2+} , e ambos os efeitos atuam no sentido de reduzir a concentração intracelular de Ca^{2+} .

O relaxamento costuma ser produzido por receptores β_2 -adrenérgicos, embora o receptor responsável por esse efeito na musculatura lisa gastrointestinal não seja claramente β_1 nem β_2 . No sistema vascular, a vasodilatação mediada por receptores β_2 é (em particular, na espécie humana) principalmente dependente de endotélio e mediada pela liberação de óxido nítrico (Cap. 20). Ocorre em muitos leitos vasculares e é especialmente acentuada no músculo esquelético.

O potente efeito inibitório do sistema simpático sobre a musculatura lisa gastrointestinal é produzido por ambos os receptores, α e β -adrenérgicos. Esse tecido é incomum, dado o fato de os receptores α causarem relaxamento na maioria das localizações. Parte do efeito é devido à estimulação de receptores α_2 pré-sinápticos (mais adiante), que inibem a liberação de transmissores excitatórios (p. ex., acetilcolina) de neurônios intramurais, mas há também receptores α nas células musculares, cuja estimulação hiperpolariza a célula (pelo aumento da permeabilidade da membrana ao K^+) e inibe o disparo de potenciais de ação. A ativação dos receptores α -adrenérgicos causa contração dos esfíncteres do trato gastrointestinal.

A musculatura lisa brônquica é relaxada pela ativação dos receptores β_2 -adrenérgicos, e agonistas seletivos dos receptores β_2 são importantes no tratamento da asma (Cap. 28). O músculo liso uterino responde de modo semelhante, e esses fármacos também são usados para retardar o trabalho de parto prematuro (Cap. 35). O relaxamento do músculo detrusor da bexiga é conseguido através da ativação dos adrenoceptores β_3 ; recentemente, os agonistas seletivos β_3 têm sido utilizados no tratamento da bexiga hiperativa (Sacco & Bientinesi, 2012).

Os receptores α_1 -adrenérgicos também medeiam uma resposta trófica de longa duração, estimulando a proliferação da musculatura lisa em vários tecidos, como, por exemplo, nos vasos sanguíneos e na próstata, fato que é de importância em patologia. A hiperplasia prostática benigna (Cap. 35) é comumente tratada com antagonistas α -adrenérgicos. O “cruzamento de informação” entre os adrenoceptores α_1 e os fatores de crescimento das vias de sinalização (Cap. 3) provavelmente contribui para o efeito clínico e também para a melhora sintomática imediata, que é possivelmente mediada pelo relaxamento do músculo liso.

Terminações nervosas

Receptores adrenérgicos pré-sinápticos estão presentes tanto em terminações nervosas colinérgicas como noradrenérgicas (Caps. 4 e 12). O efeito principal (mediado por α_2) é inibitório, mas também tem sido descrita uma ação facilitadora mais fraca dos receptores β nas terminações nervosas adrenérgicas.

Coração

Por meio de sua ação em receptores β_1 -adrenérgicos, as catecolaminas exercem um

potente efeito estimulante sobre o coração (Cap. 21). Tanto a frequência cardíaca (*efeito cronotrópico*) quanto a força de contração (*efeito inotrópico*) são aumentadas, resultando em expressivo aumento do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo coração. A eficiência cardíaca (Cap. 21) é reduzida. As catecolaminas podem também causar distúrbios no ritmo cardíaco, culminando em fibrilação ventricular. (Embora paradoxal, o uso de epinefrina é também importante para o tratamento de parada por fibrilação ventricular, assim como outras formas de parada cardíaca; Cap. 21.) A Figura 14.4 mostra o padrão geral das respostas cardiovasculares a infusões de catecolaminas nos humanos, refletindo suas ações conjuntas no coração e no sistema vascular.

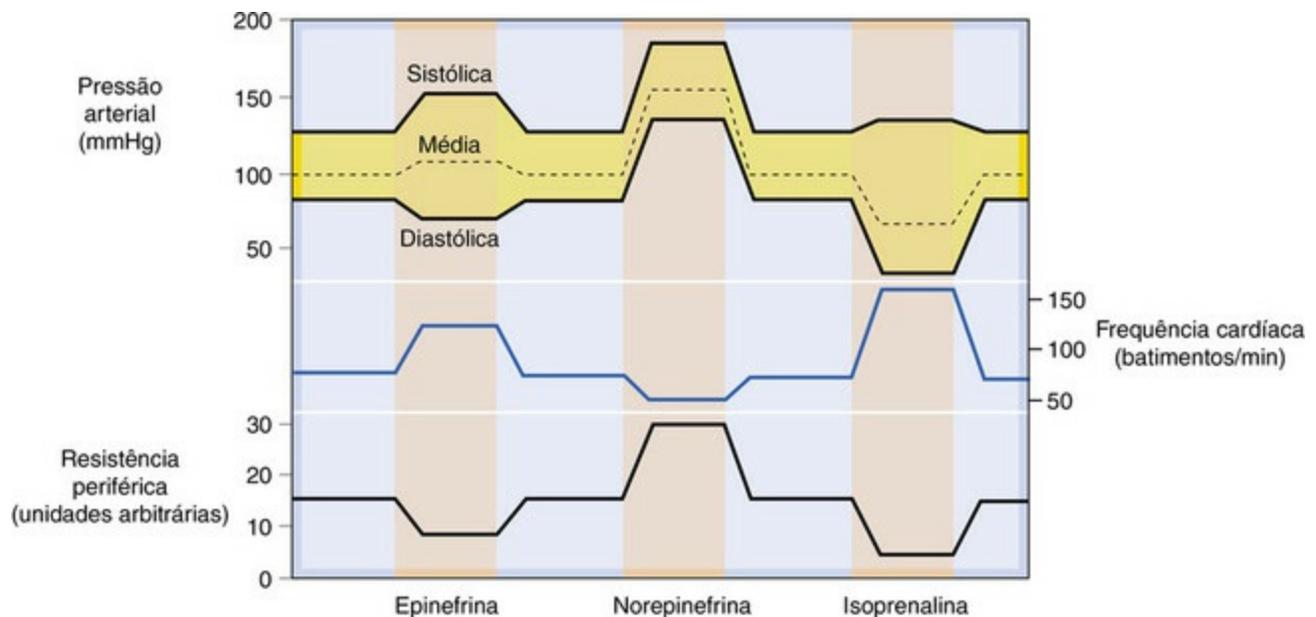


FIG. 14.4 Representação esquemática dos efeitos cardiovasculares de infusões intravenosas de epinefrina, norepinefrina e isoprenalina em humanos.

A norepinefrina (agonista predominantemente α) causa vasoconstrição e pressão sistólica e diastólica aumentadas, com uma bradicardia reflexa. A isoprenalina (agonista β) é um vasodilatador, mas produz expressivo aumento de força e frequência cardíacas. A pressão arterial média cai. A epinefrina combina ambas as ações.

A ativação dos receptores β_1 e α_1 causa hipertrofia cardíaca, provavelmente por um mecanismo similar ao da hipertrofia da musculatura lisa vascular e prostática. Esse fato pode ser importante na fisiopatologia da hipertensão e da insuficiência cardíaca (condições associadas a excesso de atividade simpática); Capítulo 21.

Metabolismo

As catecolaminas favorecem a conversão dos estoques energéticos (glicogênio e gordura) em combustíveis facilmente disponíveis (glicose e ácidos graxos livres) e causam aumento na concentração plasmática destes últimos. Os pormenores dos mecanismos bioquímicos (revisão de Nonogaki, 2000) variam conforme a espécie; no entanto, na maioria dos casos, os efeitos sobre o metabolismo de carboidratos no fígado e músculo (Fig. 14.5) são mediados por receptores β_1 , e a estimulação da lipólise e termogênese é produzida por receptores β_3 (Tabela 14.1). A ativação de receptores α_2 inibe a secreção de

insulina, efeito este que contribui adicionalmente para a hiperglicemia. Além disso, a produção de *leptina* pelo tecido adiposo (Cap. 32) é também inibida. A hiperglicemia induzida pela epinefrina em humanos é bloqueada completamente por uma combinação de antagonistas α e β , mas não por qualquer um deles separadamente.

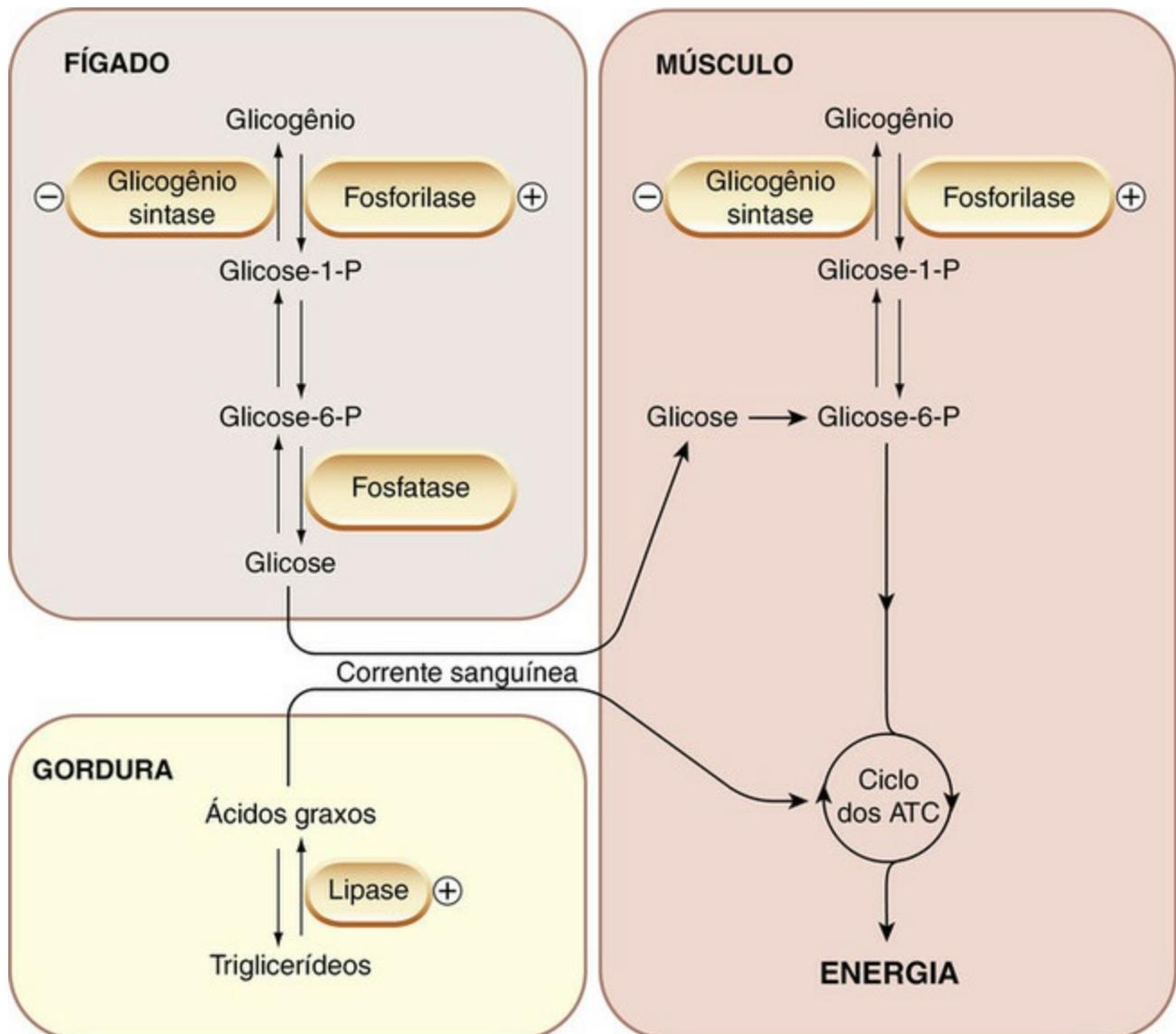


FIG. 14.5 Regulação do metabolismo energético pelas catecolaminas.

As principais etapas enzimáticas que são afetadas pela ativação dos receptores β -adrenérgicos estão indicadas pelos sinais + e -, representando estimulação e inibição, respectivamente. O efeito global consiste em mobilização dos estoques de glicogênio e de gordura para suprir as demandas energéticas. ATC, ácidos tricarboxílicos.

Outros efeitos

O músculo esquelético é afetado pela epinefrina, agindo nos receptores β_2 -adrenérgicos, embora o efeito seja muito menos dramático do que sobre o coração. A força de contração das fibras de contração rápida (músculo branco) é aumentada pela epinefrina, particularmente se o músculo estiver fatigado, enquanto a do músculo lento (vermelho) é reduzida. Esses efeitos dependem de ação sobre as proteínas contráteis, mais do que sobre a membrana, mas o mecanismo é pouco compreendido. Em humanos, a epinefrina

e outros agonistas β_2 causam um tremor intenso, cujos exemplos incluem o tremor que acompanha o medo, a excitação ou o uso excessivo de agonistas β_2 (p. ex., **salbut**) no tratamento da asma. O efeito provavelmente decorre de aumento da taxa de disparo dos fusos musculares, acoplado a um efeito sobre a cinética de contração das fibras; esses efeitos combinados produzem instabilidade no controle reflexo do comprimento do músculo. Antagonistas de receptores β -adrenérgicos são eventualmente usados para controlar o tremor patológico. Suspeita-se que a tendência ao desenvolvimento de arritmias cardíacas associadas aos agonistas β_2 seja decorrente, em parte, da hipocalcemia causada por aumento da captação de K^+ pela musculatura esquelética. Os agonistas β_2 também causam alterações de longa duração na expressão de proteínas do retículo sarcoplasmático que controlam a cinética da contração, e assim aumentam a velocidade e a força de contração do músculo esquelético. O **clenbuterol**, um fármaco “anabólico” usado ilegalmente por atletas para melhorar o desempenho físico ([Cap. 58](#)), é um agonista β_2 que age desse modo.

Aparentemente por atuação em receptores β_2 , as catecolaminas inibem a liberação de histamina pelo tecido pulmonar de cobaias e de humanos em resposta a um desafio anafilático ([Cap. 17](#)).

Os linfócitos e outras células do sistema imunológico também expressam receptores adrenérgicos (principalmente receptores β). A proliferação de linfócitos, a destruição celular mediada por linfócitos e a produção de muitas citocinas são inibidas por agonistas β -adrenérgicos. A importância fisiológica e clínica desses efeitos ainda não foi estabelecida. Para uma revisão dos efeitos do sistema nervoso simpático sobre a função imunológica, [Elenkov et al., 2000](#).



Agonistas de receptores adrenérgicos

- A **norepinefrina** e a **epinefrina** mostram relativamente pouca seletividade de receptor.
- Agonistas α_1 seletivos incluem **fenilefrina** e **oximetazolina**.
- Agonistas α_2 seletivos incluem **clonidina** e **α -metilnorepinefrina**. Esses agentes causam queda da pressão sanguínea, em parte por inibição da liberação de norepinefrina e em parte por uma ação central. A **metildopa**, desenvolvida como um fármaco hipotensor (hoje em dia, praticamente obsoleto, exceto durante a gravidez), dá origem à formação do falso mediador metilnorepinefrina.
- Agonistas β_1 seletivos incluem a **dobutamina**. O aumento da contratilidade cardíaca pode ser útil clinicamente, mas todos os agonistas β_1 -adrenérgicos podem causar arritmias cardíacas.
- Agonistas β_2 seletivos incluem **salbut**, **terbutalina** e **salmeterol**, usados principalmente na asma por sua ação broncodilatadora.
- Um agonista β_3 seletivo, **mirabegron**, é utilizado no tratamento da bexiga hiperativa.

Os agonistas β_3 promovem a lipólise e apresentam um potencial de tratamento na obesidade.

Usos clínicos

Os principais usos clínicos dos agonistas de receptores adrenérgicos estão resumidos no quadro clínico (adiante) e na [Tabela 14.4](#); dentre eles, o mais importante é o uso de agonistas β -adrenérgicos no tratamento da asma ([Cap. 28](#)).



Usos clínicos dos agonistas de receptores adrenérgicos

- Sistema cardiovascular:
 - Parada cardíaca: **epinefrina**
 - Choque cardiogênico ([Cap. 22](#)): **dobutamina** (agonista β_1).
- Anafilaxia (hipersensibilidade aguda; [Caps. 17 e 28](#)): **epinefrina**.
- Sistema respiratório:
 - Asma ([Cap. 28](#)): agonistas seletivos de receptores β_2 (**salbut**, **terbutalina**, **salmeterol**, **formoterol**)
 - Descongestão nasal: gotas contendo **xilometazolina** ou **efedrina** para curta duração de uso.
- Outras indicações:
 - **Epinefrina**: em associação a anestésicos locais para prolongar sua ação ([Cap. 43](#))
 - Trabalho de parto prematuro (**salbut**; [Cap. 35](#))
 - Agonistas α_2 (p. ex., **clonidina**): para reduzir a pressão arterial ([Cap. 22](#)) e a pressão intraocular; como fármaco coadjuvante durante a retirada de drogas em dependentes ([Cap. 49](#); [Tabela 49-3](#); pág. 181); para reduzir os rubores da menopausa; e para reduzir a frequência das crises de enxaqueca ([Cap. 15](#)). Não tem autorização para o tratamento da síndrome de Tourette, caracterizada por tiques múltiplos e surtos de linguagem imprópria.
 - O agonista β_3 , **mirabegron**: tratamento de micções cada vez mais frequentes e urgentes e incontinência (sintomas da bexiga hiperativa).

Antagonistas de receptores adrenérgicos

Os principais fármacos estão relacionados na [Tabela 14.2](#), e outras informações são dadas na [Tabela 14.5](#). A maioria dos fármacos é seletiva para os receptores α ou β , e muitos também são seletivos para os subtipos.

Antagonistas de receptores α -adrenérgicos

Os principais grupos de antagonistas de receptores α -adrenérgicos são:

- Não seletivos entre os subtipos (p. ex., **fenoxibenzamina**, **fentolamina**).
- α_1 seletivos (p. ex., **prazosina**, **doxazosina**, **terazosina**).

- α_2 seletivos (p. ex., **ioimbina**, **idazoxano**).

Além destes, os *derivados do ergot* (p. ex., **ergotamina**, **di-hidroergotamina**) bloqueiam os receptores α , assim como apresentam muitas outras ações, principalmente em receptores 5-HT. Esse grupo é discutido no [Capítulo 15](#). Suas ações sobre receptores α -adrenérgicos são de interesse farmacológico, mas não usadas em terapêutica.

Antagonistas α -adrenérgicos não seletivos

A **fenoxibenzamina** não é específica para os receptores α , pois também antagoniza as ações da acetilcolina, histamina e 5-HT. Ela é de longa duração de ação porque se liga covalentemente ao receptor. A **fentolamina** é mais seletiva, mas sua ligação ao receptor é reversível e seus efeitos são de curta duração. Em humanos, esses fármacos causam queda na pressão arterial (por causa do bloqueio da vasoconstrição mediada pelos receptores α) e hipotensão postural. O débito cardíaco e a frequência cardíaca são aumentados. Essa é uma resposta reflexa à queda da pressão arterial, mediada através dos receptores β . O bloqueio concomitante dos receptores α_2 tende a aumentar a liberação de norepinefrina, fato este que potencializa a taquicardia reflexa por efeito de qualquer agente redutor da pressão sanguínea. A fenoxibenzamina conserva um uso restrito (mas vital) no preparo pré-cirúrgico de pacientes com *feocromocitoma* ([Cap. 22](#)); seu antagonismo irreversível e a depressão resultante no máximo da curva dose-resposta do agonista ([Cap. 2](#), [Fig. 2.4](#)) são desejáveis em situações em que a manipulação cirúrgica do tumor possa liberar um grande *bolus* de aminas pressoras na circulação.

O **labetalol** e o **carvedilol**⁵ são fármacos mistos, que bloqueiam receptores α_1 e β -adrenérgicos, embora clinicamente ajam predominantemente nos receptores β . Muito tem sido discutido sobre o fato de combinarem ambas as atividades em uma só molécula. Para um farmacologista, acostumado a colocar a especificidade de ação no topo da lista das virtudes farmacológicas, isso pode parecer mais como um retrocesso do que um avanço. O carvedilol é usado principalmente no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca ([Caps. 21 e 22](#)); o labetalol é usado no tratamento da hipertensão durante a gravidez.

Antagonistas α_1 seletivos

A **prazosina** foi o primeiro antagonista α_1 seletivo. Atualmente, são preferíveis fármacos similares com meias-vidas mais longas (p. ex., **doxazosina**, **terazosina**), que têm a vantagem de tornar possível administração em dose diária única. Eles são altamente seletivos para receptores α_1 -adrenérgicos e causam vasodilatação e queda da pressão arterial, mas com menos taquicardia do que os antagonistas α não seletivos, presumivelmente, porque não aumentam a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas. Pode ocorrer hipotensão postural, mas é menos problemático do que com a utilização da prazosina, um fármaco de curta duração.

Os antagonistas de receptores α_1 causam relaxamento da musculatura lisa do colo da bexiga e da cápsula prostática e inibem a hipertrofia desses tecidos; por isso, são úteis no tratamento da retenção urinária associada à *hipertrofia prostática benigna*. A **tansulosina**,

um antagonista dos receptores α_{1A} -adrenérgicos, mostra certa seletividade para a bexiga e causa menos hipotensão do que fármacos como a prazosina, que agem sobre receptores α_{1B} -adrenérgicos, importantes no controle do tônus vascular.

Acredita-se que os receptores α_{1A} participem da hipertrofia patológica não apenas na musculatura lisa vascular e prostática, mas também na hipertrofia cardíaca que ocorre na hipertensão e na insuficiência cardíaca. O uso de antagonistas seletivos α_{1A} para tratar essas condições crônicas está sob investigação.

Antagonistas α_2 seletivos

A **ioimbina** é um alcaloide de ocorrência natural; vários análogos sintéticos foram produzidos, como o **idazoxano**. Esses fármacos são usados experimentalmente para análise de subtipos de receptores α , e a ioimbina, provavelmente em virtude de seu efeito vasodilatador, ganhou notoriedade como afrodisíaca, mas nenhum deles é usado terapêuticamente.

Usos clínicos e efeitos adversos dos antagonistas de receptores α -adrenérgicos

Os principais usos dos antagonistas α -adrenérgicos estão relacionados com as suas ações cardiovasculares e estão resumidos no quadro clínico (adiante). Esses fármacos já tentaram ser usados para muitos propósitos, mas suas aplicações clínicas são limitadas. Na hipertensão, os fármacos bloqueadores não seletivos de receptores α -adrenérgicos são insatisfatórios, por causa de sua tendência para produzir taquicardia, arritmias cardíacas e sintomas gastrointestinais. Contudo, os antagonistas α_1 seletivos (especialmente os compostos com duração de ação mais prolongada, como a **doxazosina** e a **terazosina**) são úteis. Eles não afetam a função cardíaca apreciavelmente, e a hipotensão postural é menos problemática do que com prazosina ou antagonistas α não seletivos. Têm relevância no tratamento da hipertensão grave, em que são adicionados ao tratamento com fármacos de primeira e segunda linhas, mas não são usados como agentes de primeira escolha (Cap. 22). Ao contrário de outros fármacos anti-hipertensivos, esses agentes causam discreta diminuição do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e aumento no de lipoproteínas de alta densidade (Cap. 23); no entanto, a importância clínica desses efeitos, claramente benéficos, é incerta. Eles são também usados no controle da retenção urinária em pacientes com hipertrofia prostática benigna.



Antagonistas de receptores α -adrenérgicos

- Fármacos que bloqueiam receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos (p. ex., **fenoxibenzamina** e **fentolamina**) já foram empregados para produzir vasodilatação no tratamento de doenças vasculares periféricas, mas esse uso na atualidade está muito obsoleto.
- Antagonistas seletivos α_1 (p. ex., **prazosina**, **doxazosina**, **terazosina**) são utilizados no tratamento da hipertensão e da hipertrofia benigna da próstata. Os efeitos adversos

incluem hipotensão postural, incontinência de estresse e impotência.

- A **tansulosina** é α_{1A} seletiva e age principalmente no trato urogenital. É utilizada no tratamento da hipertrofia benigna da próstata e pode causar hipotensão postural, menor do que com outros agonistas α_1
- A **ioimbina** é um antagonista seletivo- α_2 ; não é usada clinicamente.

O *feocromocitoma* é um tumor do tecido cromafim secretante de catecolaminas que causa hipertensão grave e inicialmente episódica. A maneira mais efetiva de controlar a pressão arterial nesses casos é uma combinação de antagonistas α e β -adrenérgicos. O tumor pode ser removido cirurgicamente, sendo essencial bloquear os receptores α e β antes do início da cirurgia, para evitar os efeitos de uma liberação súbita de catecolaminas quando o tumor é manipulado. Uma combinação de fenoxibenzamina e atenolol mostra-se eficaz para esse objetivo.



Usos clínicos dos antagonistas de receptores α -adrenérgicos

- Hipertensão grave ([Cap. 22](#)): antagonistas seletivos de receptores α_1 (p. ex., **doxazosina**) em combinação com outros fármacos.
- Hipertrofia prostática benigna (p. ex., **tansulosina**, um antagonista seletivo de receptores α_{1A}).
- Feocromocitoma: **fenoxibenzamina** (antagonista irreversível) no preparo pré-cirúrgico.

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos

Os antagonistas de receptores β -adrenérgicos constituem um grupo importante de fármacos; eles foram descobertos em 1958, 10 anos após Ahlquist ter postulado a existência dos receptores β -adrenérgicos. O primeiro composto, **dicloroisoprenalina**, tinha uma potência bastante baixa e era um agonista parcial. Avanços posteriores conduziram ao **propranolol**, que é um antagonista muito mais potente e puro, que bloqueia igualmente os receptores β_1 e β_2 . As vantagens clínicas potenciais de fármacos que exibem alguma atividade agonista parcial e/ou seletividade para o receptor β_1 levaram ao desenvolvimento do **practolol** (seletivo para receptores β_1 , mas retirado do mercado devido à sua toxicidade), **oxprenolol** e **alprenolol** (não seletivos e com considerável atividade agonista parcial) e **atenolol** (β_1 seletivo sem atividade agonista). Dois fármacos mais recentes são o **carvedilol** (um antagonista β não seletivo que apresenta, adicionalmente, atividade bloqueadora sobre receptores α_1) e o **nebivolol** (um antagonista β_1 seletivo que, além disso, causa vasodilatação por indução da produção de óxido nítrico pelo endotélio; [Cap. 20](#)). Esses dois últimos fármacos mostraram-se mais

eficazes que os β -bloqueadores convencionais para o tratamento da insuficiência cardíaca (Cap. 21). As características dos compostos mais importantes estão relatadas na Tabela 14.5. A maioria dos antagonistas de receptores β é inativa sobre os receptores β_3 , de modo que eles não afetam a lipólise.

Efeitos

Os efeitos farmacológicos dos antagonistas β -adrenérgicos podem ser deduzidos pela Tabela 14.1. Os efeitos produzidos em humanos dependem do grau de atividade simpática e são discretos nos indivíduos em repouso. Os efeitos mais importantes são no sistema cardiovascular e na musculatura lisa brônquica (Caps. 21, 22 e 28).

Em um paciente saudável em descanso, o propranolol provoca ligeiras mudanças no batimento e débito cardíacos e na pressão arterial, mas reduz de forma acentuada o efeito do exercício ou da excitação nessas mesmas variáveis (Fig. 14.6). Os fármacos com atividade agonista parcial, como o oxprenolol, aumentam a frequência de repouso, mas a reduzem durante o exercício. A tolerância máxima ao exercício é consideravelmente reduzida em indivíduos normais, em parte por causa da limitação da resposta cardíaca e em parte porque a vasodilatação mediada pelos receptores β no músculo esquelético é reduzida. O fluxo coronariano é reduzido, mas relativamente menos do que o consumo de oxigênio do miocárdio, de tal modo que a oxigenação do miocárdio é melhorada; efeito este que é importante no tratamento da angina de peito (Cap. 21). Em pessoas normais, a redução da força de contração do coração não é importante, mas pode ter consequências significativas em pacientes com doenças cardíacas (mais adiante).

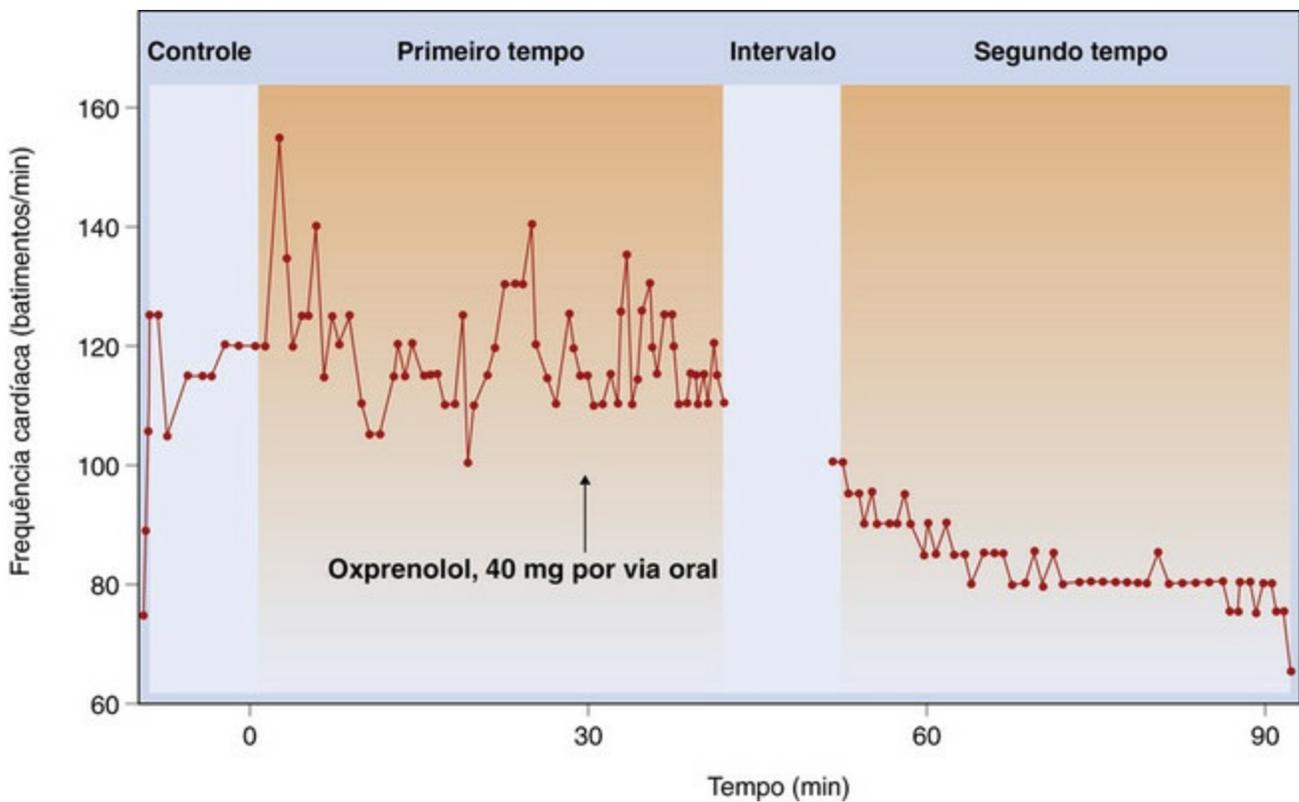


FIG. 14.6 Registro contínuo da frequência cardíaca em um espectador de partida de futebol americano ao vivo, mostrando o efeito do β -bloqueador oxprenolol. (De Taylor SH, Meeran MK 1973 In: Burley et al. (Eds) *New Perspectives in Beta-Blockade*. CIBALaboratories, Horsham.)

Um efeito importante, mas de certo modo inesperado, dos antagonistas de receptores β é sua ação anti-hipertensiva (Cap. 22). Os pacientes com hipertensão (mas não em pessoas normotensas) mostram queda gradual da pressão arterial, que leva alguns dias para se desenvolver plenamente. O mecanismo é complexo e consiste em:

- Redução do débito cardíaco.
- Redução da liberação de renina pelas células justaglomerulares do rim.
- Ação central, reduzindo a atividade simpática.

O carvedilol e o nebivolol (anteriormente) são particularmente eficazes na redução da pressão arterial, por causa de suas propriedades vasodilatadoras adicionais.

O bloqueio do efeito facilitador dos receptores β pré-sinápticos sobre a liberação de norepinefrina (Tabela 14.1) também pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo. Tal efeito dos β -bloqueadores é muito útil clinicamente. Em razão de a vasoconstrição reflexa estar preservada, a hipotensão induzida por exercício e a postural são menos problemáticas do que com muitos outros fármacos anti-hipertensivos.

Muitos antagonistas β apresentam um efeito antiarrítmico importante no coração (Cap. 21).

A resistência das vias aéreas em indivíduos normais é apenas discretamente aumentada pelos β -bloqueadores, e isso não causa consequência alguma. Contudo, em pessoas asmáticas, os antagonistas β não seletivos (tais como propranolol) podem causar broncoconstrição grave, a qual obviamente não responde às doses usuais de fármacos como salbut ou epinefrina. Esse risco é menor com antagonistas β_1 seletivos, mas nenhum é tão seletivo a ponto de permitir que esse risco seja ignorado.

Apesar do envolvimento dos receptores β -adrenérgicos nas ações hiperglicêmicas da

epinefrina, os β -bloqueadores somente causam alterações metabólicas mínimas em pessoas normais. Eles não afetam o início da hipoglicemia após uma injeção de insulina, mas causam certo retardo da recuperação da glicemia. Em pacientes diabéticos, o uso de antagonistas β aumenta a probabilidade de hipoglicemia induzida por exercício, pois a liberação normal de glicose pelo fígado induzida pela epinefrina é diminuída.



Antagonistas de receptores β -adrenérgicos

- Não seletivos entre receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos: **propranolol**, **alprenolol**, **oxprenolol**.
- Seletivos para β_1 : **atenolol**, **nebivolol**.
- O **alprenolol** e o **oxprenolol** têm atividade agonista parcial.
- Muitos usos clínicos (quadro clínico, mais adiante).
- Riscos importantes são broncoconstrição e bradicardia com insuficiência cardíaca (possivelmente menos com agonistas parciais).
- Os efeitos colaterais incluem extremidades frias, insônia, depressão, fadiga.
- Alguns mostram eliminação pré-sistêmica rápida e, portanto, reduzida biodisponibilidade.
- Alguns fármacos (p. ex., **labetalol**, **carvedilol**) bloqueiam tanto receptores α como β .

Usos clínicos

Os principais usos dos antagonistas de receptores β -adrenérgicos estão relacionados com seus efeitos no sistema cardiovascular e são discutidos nos [Capítulos 21](#) e [22](#). Eles estão resumidos no quadro clínico a seguir.

O uso de antagonistas de receptores β na insuficiência cardíaca merece atenção especial, visto que a opinião clínica sobre esse assunto foi completamente modificada. Os pacientes com doenças cardíacas podem depender de certo grau de atividade simpática sobre o coração para manter um débito adequado; assim, o impedimento dessa atividade pelo bloqueio dos receptores β pode exacerbar a insuficiência cardíaca, razão pela qual o uso desse tipo de fármacos em tais pacientes era considerado inadequado. Fármacos com atividade agonista parcial (p. ex., oxprenolol, alprenolol) seriam teoricamente vantajosos, visto que eles podem, por sua própria ação, manter certo grau de ativação do receptor β_1 -adrenérgico e, ao mesmo tempo, atenuar a resposta cardíaca a um aumento da atividade nervosa simpática ou à epinefrina circulante. Contudo, ensaios clínicos não mostraram clara vantagem desses fármacos em termos de redução da incidência de insuficiência cardíaca, e um fármaco específico (o **xamoterol**, já retirado do mercado), com uma acentuada ação agonista, piorou claramente a situação.

Paradoxalmente, os antagonistas dos receptores- β são cada vez mais utilizados em dosagens baixas no tratamento da insuficiência cardíaca compensada, e existem provas de que melhoram a probabilidade de sobrevivência em pacientes cuidadosamente

selecionados (Cap. 22), embora exista o perigo de exacerbar o problema no início (Bristow, 2011). O **carvedilol** é geralmente utilizado com esse propósito. Tal triunfo levou à hipótese de os antagonistas dos receptores β serem utilizados no tratamento a longo prazo de pacientes com asma estável, embora isso tenha gerado controvérsias.



Usos clínicos dos antagonistas de receptores β -adrenérgicos

- Cardiovasculares (Caps. 21 e 22):
 - Angina de peito;
 - Infarto agudo do miocárdio e infartos subsequentes
 - Prevenção de arritmias recorrentes (principalmente se induzidas por ativação simpática)
 - Insuficiência cardíaca (em pacientes bem compensados)
 - Hipertensão (não são mais de primeira escolha; Cap. 22).
- Outros usos:
 - Glaucoma (p. ex., **timolol** em colírio)
 - Tireotoxicose (Cap. 34), como adjuvante do tratamento definitivo (p. ex., pré-operatório)
 - Ansiedade (Cap. 44), no controle dos sintomas somáticos (p. ex., palpitações, tremor)
 - Profilaxia da enxaqueca (Cap. 15)
 - Tremor essencial benigno (distúrbio familiar).

Efeitos indesejáveis

Os principais efeitos adversos dos antagonistas de receptores β -adrenérgicos resultam de sua capacidade de bloquear esses receptores.

Broncoconstrição. É pouco importante quando há ausência de doença das vias aéreas; no entanto, em pacientes asmáticos, o efeito pode ameaçar a vida. É também clinicamente importante em pacientes com outros tipos de doença pulmonar obstrutiva (p. ex., bronquite crônica, enfisema), embora a relação risco/benefício possa favorecer o tratamento cauteloso de determinados pacientes. Tal como mencionado anteriormente, colocou-se a hipótese de utilizar os antagonistas dos receptores β no tratamento de pacientes com asma estável.

Depressão cardíaca. Pode ocorrer depressão cardíaca, levando a sinais de insuficiência cardíaca, particularmente em idosos. Pacientes insuficientes tratados com β -bloqueadores (anteriormente) frequentemente pioram nas primeiras semanas antes que o efeito benéfico se manifeste.

Bradycardia. A bradicardia sinusal pode evoluir e provocar bloqueio cardíaco fatal e pode ocorrer em pacientes com doença coronariana, particularmente se estiverem sendo tratados com fármacos antiarrítmicos que comprometem a condução cardíaca (Cap. 21).

Hipoglicemia. A liberação de glicose em resposta à epinefrina é um recurso de segurança que pode ser importante em pacientes diabéticos e em outros indivíduos

propensos a crises hipoglicêmicas. A resposta simpática à hipoglicemia produz sintomas (especialmente taquicardia) que alertam os pacientes da necessidade urgente de carboidratos (em geral, na forma de uma bebida açucarada). Os β -bloqueadores reduzem esses sintomas, de modo que a hipoglicemia incipiente tem mais probabilidade de não ser percebida pelo paciente. Há uma vantagem teórica de usar agentes β_1 seletivos, porque a liberação de glicose pelo fígado é controlada pelos receptores β_2 .

Fadiga. Provavelmente é decorrente da redução do débito cardíaco e da diminuição da perfusão muscular durante o exercício. Trata-se de uma queixa frequente dos pacientes que usam fármacos β -bloqueadores.

Extremidades frias. Este é um efeito comum, provavelmente devido à perda da vasodilatação mediada pelos receptores β nos vasos cutâneos. Teoricamente, é menos provável que os fármacos β_1 seletivos produzam esse efeito, mas ainda não está claro se isso ocorre na prática.

Outros efeitos adversos associados aos antagonistas de receptores β -adrenérgicos não são o resultado óbvio do bloqueio desses receptores. Um dos efeitos é a ocorrência de pesadelos, que são observados principalmente com fármacos altamente lipossolúveis que penetram facilmente no cérebro, como o propranolol.

- ▼ Existem alguns outros fatores que fazem com que um receptor β -adrenérgico seja farmacologicamente mais complexo do que aparenta à primeira vista, e podem ter implicações no uso clínico dos antagonistas β -adrenérgicos.
- Alguns fármacos que atuam nos receptores adrenérgicos apresentam características agonistas parciais (Cap. 2); ou seja, bloqueiam os receptores e, portanto, antagonizam as ações dos agonistas plenos, mas eles próprios também apresentam certo efeito agonista. Alguns fármacos que bloqueiam os receptores β (p. ex., **alprenolol**, **oxprenolol**) causam, em condições de repouso, aumento da frequência cardíaca, mas, ao mesmo tempo, opõem-se à taquicardia produzida pela estimulação simpática. Esse fato foi interpretado como um efeito agonista parcial, embora haja evidências de que outros mecanismos, além da ativação dos receptores β , possam contribuir para a taquicardia.
- Em humanos, raramente ocorre alto grau de especificidade de receptor, encontrado para alguns compostos em animais de laboratório.
- Embora, em corações normais, a estimulação cardíaca seja mediada por receptores β_1 , na insuficiência cardíaca (Cap. 21), os receptores β_2 contribuem significativamente.
- Existem evidências de que os agonistas plenos e parciais dos receptores β -adrenérgicos possam atuar não somente pela formação de AMPc, mas também por outras vias de transdução de sinal (p. ex., a via da proteína quinase ativada por mitógenos [MAP, do inglês, *mitogen-activated protein kinase pathway*]; Cap. 3), e que a contribuição relativa desses sinais é distinta para diferentes fármacos. Além disso, as vias apresentam diferentes níveis de ativação constitutiva, a qual é reduzida por ligantes que funcionam como agonistas inversos. Os antagonistas de receptores β -

adrenérgicos usados em clínica diferem em relação a essas propriedades, e os fármacos classificados como agonistas parciais podem, na realidade, ativar uma via ao mesmo tempo em que bloqueiam a outra (Baker *et al.*, 2003).

- Variantes genéticas, tanto de receptores β_1 como β_2 , ocorrem nos humanos e influenciam os efeitos dos agonistas e antagonistas (Brodde, 2008).

Fármacos que afetam os neurônios noradrenérgicos

Este capítulo enfatiza a transmissão simpática periférica. Contudo, os mesmos princípios são aplicáveis para o sistema nervoso central (Cap. 37), em que muitos dos fármacos aqui mencionados também agem. Os fármacos e mecanismos principais são apresentados na Tabela 14.6.

Fármacos que interferem na síntese de norepinefrina

Apenas alguns fármacos clinicamente importantes afetam diretamente a síntese de norepinefrina. Exemplos são α -**metiltirosina**, que inibe a tirosina hidroxilase, e **carbidopa**, um derivado hidrazina da dopa, que inibe a dopa descarboxilase e é usada no tratamento do parkinsonismo (Cap. 40).

A **metildopa**, ainda usada no tratamento da hipertensão durante a gravidez (Cap. 22), é captada por neurônios noradrenérgicos, sendo então convertida no falso transmissor α -metilnorepinefrina. Essa substância não é desaminada dentro do neurônio pela MAO, de modo que ela se acumula e desloca a norepinefrina das vesículas sinápticas. A α -metilnorepinefrina é liberada do mesmo modo que a norepinefrina, mas é menos ativa que esta última nos receptores α_1 -adrenérgicos e, portanto, é menos eficaz na produção de vasoconstrição. Por outro lado, é mais ativa nos receptores pré-sinápticos (α_2), de tal modo que o mecanismo de retroalimentação autoinibitório passa a operar mais efetivamente que o normal, reduzindo assim a liberação do transmissor abaixo dos níveis normais. Ambos os efeitos (assim como um efeito central, provavelmente causado pelo mesmo mecanismo celular) contribuem para a ação hipotensora. O fármaco produz efeitos colaterais típicos de fármacos antiadrenérgicos de ação central (p. ex., sedação). A metildopa está associada a um risco de reações hemolíticas de fundo imunológico e hepatotoxicidade, de modo que, atualmente, é pouco utilizada, exceto para hipertensão no final da gravidez, em que existe uma experiência considerável e sem sinais de perigo para o feto.

A **6-hidroxiopamina** (idêntica à dopamina, exceto por um grupo hidroxila adicional) é uma neurotoxina do tipo “cavalo de Troia”. Ela é captada seletivamente por terminações nervosas noradrenérgicas, em que é convertida a uma quinona reativa que destrói a terminação nervosa, produzindo uma “simpatectomia química”. Os corpos celulares sobrevivem e, por fim, a inervação simpática se restabelece. O fármaco mostra-se útil para objetivos experimentais, mas não apresenta usos clínicos. Se injetado diretamente no cérebro, destrói seletivamente as terminações nervosas que o captam (*i. e.*, dopaminérgicas, noradrenérgicas e adrenérgicas), mas não atinge o cérebro se

administrado sistemicamente.

O **MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetra-hidropiridina; Cap. 40)** é uma toxina seletiva semelhante que atua nos neurônios dopaminérgicos.

A **droxidopa** (di-hidroxifenilserina, L-DOPS) vem sendo testada em ensaios clínicos para o tratamento de estados hipotensivos associados à síntese reduzida de norepinefrina. Penetra na barreira hematoencefálica e pode ser vista como um pró-fármaco da catecolamina convertido diretamente em norepinefrina pela dopadescarboxilase, sem passar pela etapa de hidroxilação catalisada pela DBH. Aumenta a pressão sanguínea ao aumentar a liberação de norepinefrina.

Fármacos que afetam o armazenamento de norepinefrina

A **reserpina** é um alcaloide do arbusto *Rauwolfia*, que foi usado na Índia durante séculos para o tratamento de distúrbios mentais. A reserpina, em concentrações muito baixas, bloqueia o transporte de norepinefrina e outras aminas para o interior das vesículas sinápticas, por meio de bloqueio do transportador vesicular de monoaminas. A norepinefrina passa a acumular-se então no citoplasma, em que é degradada pela MAO. O conteúdo de norepinefrina dos tecidos cai para níveis tais, que a transmissão simpática é bloqueada. A reserpina também causa depleção de 5-HT e dopamina de neurônios no cérebro, no qual estas aminas são transmissoras (Cap. 39). Na atualidade, a reserpina é usada apenas experimentalmente, mas já teve uso como fármaco anti-hipertensivo. Seus efeitos centrais, especialmente a depressão, são provavelmente resultantes do comprometimento da transmissão mediada pela norepinefrina e pela 5-HT no cérebro (Cap. 47) e constituem um sério problema.

Fármacos que afetam a liberação de norepinefrina

Os fármacos podem afetar a liberação de norepinefrina de quatro principais maneiras:

- Bloqueando diretamente a liberação (“fármacos bloqueadores de neurônios”).
- Promovendo liberação de norepinefrina na ausência de despolarização da terminação nervosa (fármacos simpatomiméticos de ação indireta).
- Interagindo com receptores pré-sinápticos que indiretamente inibem ou aumentam a liberação induzida por despolarização; exemplos são agonistas α_2 (págs. 184-187), angiotensina II, dopamina e prostaglandinas.
- Aumentando ou diminuindo os estoques disponíveis de norepinefrina (p. ex., reserpina, ver pág. 180; inibidores da MAO, Cap. 47).

Fármacos bloqueadores de neurônios noradrenérgicos

Os fármacos “bloqueadores de neurônios” (p. ex., **guanetidina**) foram descobertos em meados da década de 1950, quando estavam sendo investigadas alternativas para substituir os bloqueadores ganglionares no tratamento da hipertensão. O principal efeito da guanetidina é inibir a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. Ela tem pouco efeito na medula da suprarrenal e nenhum nas terminações nervosas que liberam outros transmissores, diferentes da norepinefrina. Fármacos muito

similares a ela incluem **bretílio**, **betanidina** e **debrisoquina** (que é de interesse principalmente como ferramenta para estudos sobre o metabolismo de fármacos; [Cap. 11](#)).

Efeitos

Os fármacos dessa classe reduzem ou abolem a resposta dos tecidos à estimulação nervosa simpática, mas não afetam (ou podem potencializar) os efeitos da norepinefrina circulante.

O mecanismo de ação da guanetidina sobre a transmissão noradrenérgica é complexo. Sendo um substrato para o NET ([Tabela 14.6](#)), ela se acumula seletivamente nas terminações nervosas noradrenérgicas. Sua atividade bloqueadora inicial é decorrente do bloqueio da condução dos impulsos nas terminações nervosas que seletivamente acumulam o fármaco. Sua ação é impedida por fármacos que bloqueiam o NET, como os *antidepressivos tricíclicos* ([Cap. 47](#)).

A guanetidina concentra-se também em vesículas sinápticas por meio do transportador vesicular VMAT, possivelmente interferindo na sua capacidade exocitótica e também deslocando a norepinefrina. Desse modo, ela causa depleção gradual e de longa duração da norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas, similar ao efeito da reserpina.

Em altas doses, a guanetidina causa dano estrutural aos neurônios noradrenérgicos, provavelmente pelo fato de que as terminações acumulam o fármaco em alta concentração. Isso faz com que ela possa ser usada experimentalmente como uma neurotoxina seletiva.

A guanetidina, a betanidina e a debrisoquina não são mais usadas clinicamente, agora que estão disponíveis fármacos anti-hipertensivos superiores. Embora sejam extremamente eficazes na redução na pressão sanguínea, esses fármacos produzem efeitos adversos graves associados à perda dos reflexos simpáticos. Os mais problemáticos são hipotensão postural, diarreia, congestão nasal e disfunção ejaculatória.

Aminas simpatomiméticas de ação indireta

Mecanismo de ação e relações estrutura-atividade

Os fármacos mais importantes na categoria de aminas simpatomiméticas de ação indireta são **tiramina**, **anfetamina** e **efedrina**, que são estruturalmente relacionadas com a norepinefrina. Fármacos que agem de modo semelhante e são usados por seus efeitos centrais ([Cap. 48](#)) incluem o **metilfenidato** e a **atomoxetina**.

Esses fármacos têm ações apenas discretas sobre os receptores adrenérgicos, mas são suficientemente parecidos com epinefrina para serem transportados para o interior das terminações nervosas pelo NET. Uma vez no interior das terminações nervosas, eles são internalizados nas vesículas pelo VMAT em troca da norepinefrina, a qual escapa para o citosol. Parte da norepinefrina citosólica é degradada pela MAO, enquanto o restante sai através do NET, em troca pela monoamina exógena, para agir em receptores pós-sinápticos ([Fig. 14.7](#)). O processo de liberação não envolve exocitose e, portanto, suas

ações não necessitam da presença de Ca^{2+} . Eles não são completamente específicos em suas ações e agem em parte por efeito direto em receptores adrenérgicos, em parte inibindo o NET (aumentando assim o efeito da norepinefrina liberada), e em parte, ainda, inibindo a MAO.

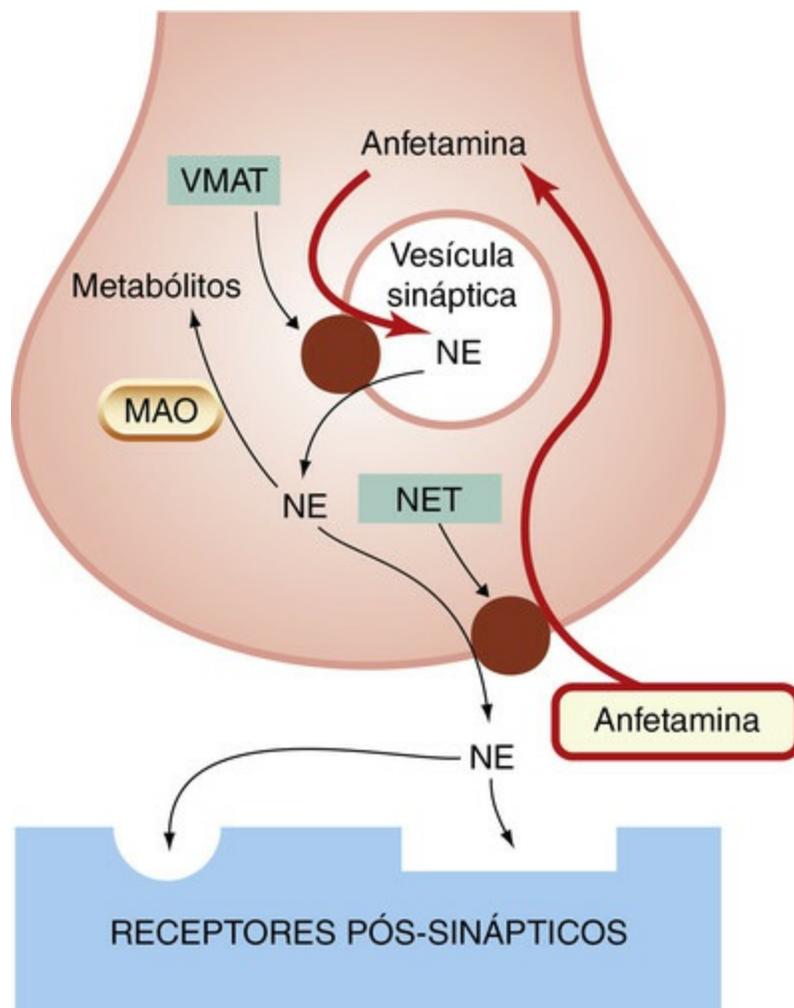


FIG. 14.7 O modo de ação da anfetamina, uma amina simpatomimética de ação indireta. A anfetamina entra na terminação nervosa através do transportador de norepinefrina (NET) e penetra nas vesículas sinápticas via transportador vesicular de monoaminas (VMAT, *vesicular monoamine transporter*), em troca com a NE, que se acumula no citosol. Parte da NE é degradada pela monoaminoxidase (MAO) no interior da terminação nervosa, enquanto outra parte escapa, em troca com a anfetamina através do transportador de norepinefrina, atuando então em receptores pós-sinápticos. A anfetamina também reduz a recaptura de NE através do transportador, potencializando assim a ação da NE liberada.

Como esperado, o efeito desses fármacos é fortemente influenciado por outros fármacos que modificam a transmissão noradrenérgica. Assim, a reserpina e a 6-hidroxidopamina abolem seus efeitos por depletarem a norepinefrina das terminações nervosas. Por outro lado, os inibidores da MAO potencializam fortemente seus efeitos, pois impedem a inativação do transmissor deslocado das vesículas dentro das terminações. A inibição da MAO aumenta a ação particularmente da tiramina, porque essa substância é, em si, um substrato para a MAO. Em geral, a tiramina da dieta é destruída pela MAO na parede intestinal e no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Esse mecanismo não ocorre quando a MAO está inibida, e assim a ingestão de

alimentos ricos em tiramina, tais como queijo fermentado (p. ex., *brie* maturado), pode então provocar aumento súbito e perigoso da pressão arterial. Os inibidores do NET, tais como a **imipramina** (Tabela 14.6), interferem nos efeitos das aminas simpatomiméticas de ação indireta por bloqueio de sua captura nas terminações nervosas.

Esses fármacos, especialmente a anfetamina, têm importantes efeitos no sistema nervoso central (Cap. 48), que dependem de sua capacidade de liberar não apenas norepinefrina, mas também 5-HT e dopamina das terminações nervosas no cérebro. Uma importante característica dos efeitos das aminas simpatomiméticas de ação indireta consiste no desenvolvimento de acentuada tolerância. Doses repetidas de anfetamina ou tiramina, por exemplo, produzem respostas pressoras progressivamente menores. Isso provavelmente é causado por depleção das reservas liberáveis de norepinefrina. Verifica-se também o desenvolvimento de tolerância similar aos efeitos centrais com a administração repetida, contribuindo para a tendência da anfetamina e de fármacos relacionados causarem dependência.

Efeitos

Os efeitos periféricos das aminas simpatomiméticas de ação indireta incluem broncodilatação, aumento da pressão arterial, vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio, e inibição da motilidade intestinal. Esses fármacos apresentam ações centrais importantes, que são responsáveis pelo seu significativo potencial de abuso e pelas suas limitadas aplicações terapêuticas (Caps. 48 e 58). Com exceção da efedrina, que ainda é eventualmente utilizada como descongestionante nasal, em virtude de sua ação central bem menor, esses fármacos não são mais usados por causa dos seus efeitos simpatomiméticos periféricos.

Inibidores da captura de norepinefrina

A recaptura da norepinefrina liberada pelo NET constitui o mecanismo mais importante de término de sua ação. Muitos fármacos inibem o NET, e assim aumentam os efeitos tanto da atividade nervosa simpática como da norepinefrina circulante. O NET não é responsável pela remoção da epinefrina circulante, de modo que esses fármacos não afetam as respostas a essa amina.

A principal classe de fármacos cuja ação primária é a inibição do NET é constituída pelos *antidepressivos tricíclicos* (Cap. 47), como, por exemplo, a **imipramina**. Esses fármacos exercem seu principal efeito no sistema nervoso central, mas também causam taquicardia e arritmias cardíacas, refletindo seu efeito periférico sobre a transmissão simpática. A **cocaína**, conhecida principalmente pela sua tendência para causar uso abusivo (Cap. 49) e pela atividade anestésica local (Cap. 43), aumenta a transmissão simpática, causando taquicardia e aumento da pressão arterial (e após uso crônico, cardiomiopatia e hipertrofia cardíaca). Seus efeitos centrais de euforia e excitação (Cap. 48) são provavelmente manifestação do mesmo mecanismo de ação no cérebro. A cocaína potencializa fortemente os efeitos da norepinefrina em animais experimentais ou em tecidos isolados, desde que as terminações nervosas simpáticas estejam intactas.

Muitos fármacos que agem principalmente em outras etapas da transmissão simpática

também inibem o NET em certo grau, presumivelmente porque a molécula transportadora tem características estruturais em comum com outros locais de reconhecimento de norepinefrina, tais como receptores e enzimas de degradação.

O transportador extraneuronal de monoaminas (EMT, *extraneuronal monoamine transporter*), que é importante na remoção da epinefrina da circulação sanguínea, não é afetado pela maioria dos fármacos que bloqueiam o NET. Contudo, é inibido pela **fenoxibenzamina** e também por vários *corticosteroides* (Cap. 26). Essa ação dos corticosteroides pode ter alguma relevância para seus efeitos terapêuticos em condições como a asma, mas é provavelmente de importância menor.

Os principais locais de ação dos fármacos que afetam a transmissão adrenérgica encontram-se resumidos na [Figura 14.8](#).



Fármacos que atuam nas terminações nervosas noradrenérgicas

- Fármacos que inibem a síntese de norepinefrina incluem:
 - **α -Metiltirosina**: bloqueia a tirosina hidroxilase; não é usada clinicamente
 - **Carbidopa**: bloqueia a dopa descarboxilase e é usada no tratamento do parkinsonismo (Cap. 40); exerce pouco efeito na síntese de norepinefrina.
- A **metildopa** dá origem a um falso transmissor (metilnorepinefrina), que é um agonista α_2 -adrenérgico potente, causando assim uma forte retroalimentação pré-sináptica inibitória (bem como ações centrais). A sua utilização como agente anti-hipertensor está limitada principalmente à gravidez.
- A **reserpina** bloqueia o acúmulo de norepinefrinas nas vesículas pelo VMAT, depletando assim os estoques de norepinefrina e bloqueando a transmissão. É eficaz na hipertensão, mas pode causar depressão grave. Clinicamente obsoleta.
- Os fármacos bloqueadores de neurônios noradrenérgicos (p. ex., **guanetidina**, **betanidina**) são seletivamente concentrados nas terminações (captura pelo NET) e em vesículas (captura pelo VMAT) e bloqueiam a liberação do transmissor, parcialmente por ação anestésica local. São eficazes na hipertensão, mas causam efeitos colaterais importantes (hipotensão postural, diarreia, congestão nasal etc.), por isso atualmente são pouco utilizados.
- A **6-hidroxidopamina** é neurotóxica seletiva para neurônios noradrenérgicos, porque é captada e convertida em um metabólito tóxico. É usada experimentalmente para destruir neurônios noradrenérgicos. Não tem uso clínico.
- As aminas simpatomiméticas de ação indireta (p. ex., **anfetamina**, **efedrina**, **tiramina**) são acumuladas pelo NET e deslocam a norepinefrina das vesículas, possibilitando seu escape. O efeito é muito aumentado pela inibição da monoamino-oxidase (MAO), o que pode levar à grave crise hipertensiva após ingestão de alimentos ricos em tiramina por pacientes tratados com inibidores da MAO.
- Os agentes simpatomiméticos de ação indireta são estimulantes do sistema nervoso

central. O **metilfenidato** e a **atomoxetina** são usados no tratamento do déficit de atenção com hiperatividade.

- Os fármacos que inibem o NET incluem **cocaína** e fármacos **antidepressivos tricíclicos**. Os efeitos simpáticos são aumentados por tais fármacos.

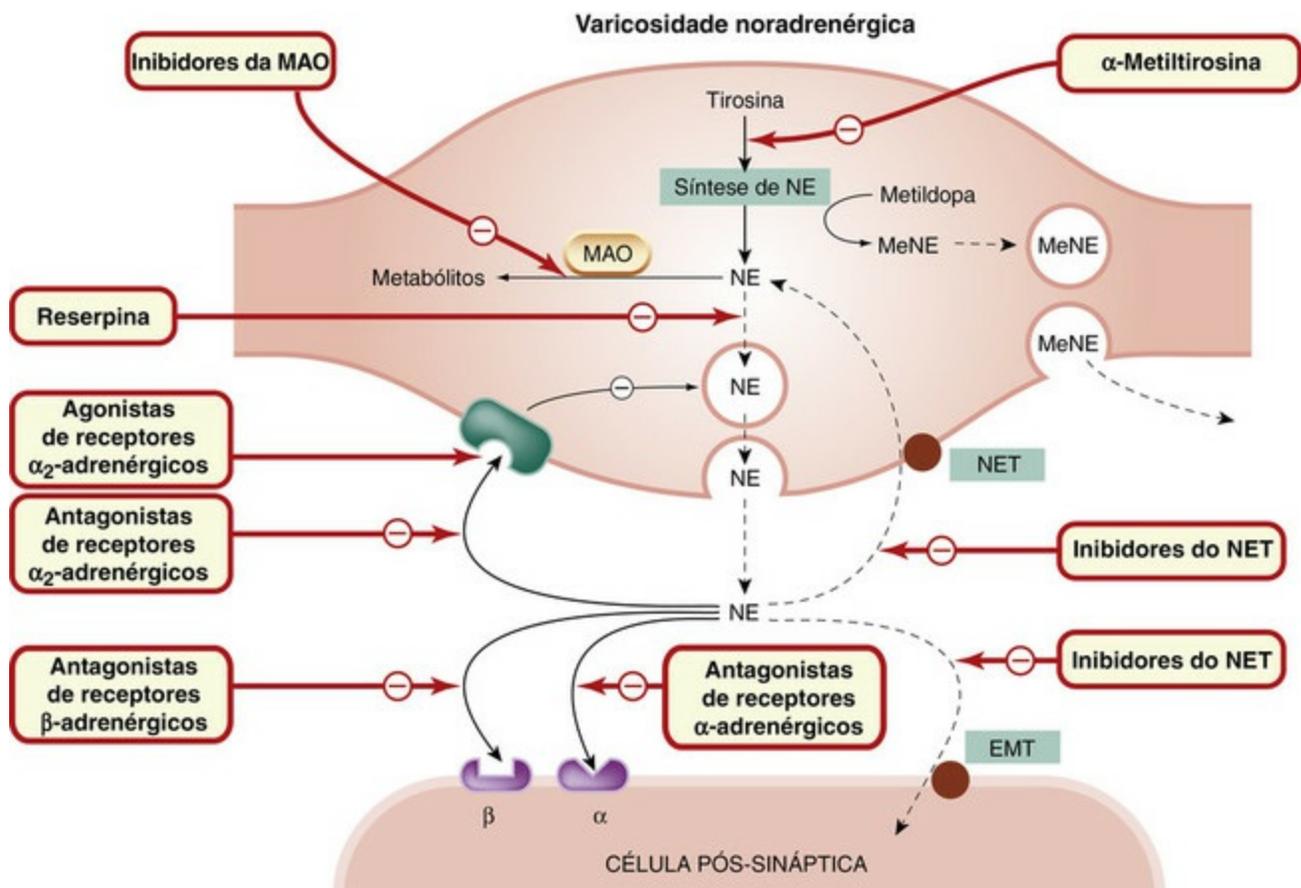


FIG. 14.8 Diagrama geral de uma terminação nervosa noradrenérgica, mostrando os locais de ação de fármacos. EMT, transportador de monoaminas extraneuronais (*extraneuronal monoamine transporter*); MAO, monoamino-oxidase; MeNE, metilnorepinefrina; NE, norepinefrina; NET, transportador neuronal de norepinefrina.

Referências e leitura complementar

Geral

Cooper, J. R., Bloom, F. E., Roth, R. H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, eighth ed., New York: Oxford University Press, 2002. (*Livro clássico excelente*)

Robertson D.W., ed. *Primer on the Autonomic Nervous System*. New York: Academic Press, 2004. (*Um livro excelente e abrangente em todos os aspectos, incluindo a farmacologia do sistema nervosa autônomo. Não é elementar, apesar do título*)

Receptores adrenérgicos

Alexander, S. P.H., et al. *Concise Guide to Pharmacology*. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 170:1459–1867. (*Uma síntese de artigos de todos os fármacos-alvo principais, incluindo adrenoceptores, transportadores e enzimas envolvidos no metabolismo da catecolamina. Uma fonte de referências*)

Baker, J. G., Hall, I. P., Hill, S. J. Agonist and inverse agonist actions of β -blockers at the human β_2 -adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signalling. *Mol. Pharmacol.* 2003; 64:1357–1369. (Os β -bloqueadores diferem quanto à capacidade de ativar e bloquear as vias da proteína quinase ativada por mitógenos e pelo AMPc, o que possivelmente explica por que alguns são melhores que outros no tratamento de doenças cardíacas)

Brodde, O. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2008; 22:107–125. (Revisão abrangente sobre possíveis influências genéticas na resposta humana a fármacos que atuam nos receptores β -adrenérgicos)

Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52:595–638. (Lista detalhada dos efeitos das catecolaminas e do sistema nervoso simpático sobre o sistema imunológico)

Gainetdinov, R. R., Caron, M. G. Monoamine transporters: from genes to behaviour. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43:261–284. (Artigo de revisão que enfoca as características dos camundongos transgênicos desprovidos de transportadores de monoaminas específicos)

Gilsbach, R., Hein, L. Are the pharmacology and physiology of α_2 adrenoceptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165:90–102. (Defende a importância dos autorreceptores versus os heterorreceptores na mediação das funções fisiológicas dos adrenoceptores α_2 e as funções farmacológicas dos fármacos agonistas dos adrenoceptores α_2 , respectivamente)

Guimaraes, S., Moura, D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53:319–356. (Artigo sobre os papéis complexos de diferentes adrenoceptores nos vasos sanguíneos)

Kahsai, A. W., Xiao, K. H., Rajagopal, S., et al. Multiple ligand-specific conformations of the beta(2)-adrenergic receptor. *Nature Chem. Biol.* 2011; 7:692–700. (Em oposição ao modelo de dois estados da atividade dos receptores, existe uma variação significativa nas conformações dos receptores provocadas por ligantes diferentes, o que tem implicações significativas na concepção de novos agentes terapêuticos)

Philipp, M., Hein, L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharm. Ther.* 2004; 101:65–74.

Sacco, E., Bientinesi, R. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. *Ther. Adv. Urol.* 2012; 4:315–324. (Farmacologia do agonista seletivo do adrenoceptor β_3 , autorizado no tratamento dos sintomas de bexiga hiperativa)

Outros tópicos

Bristow, M. R. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ. Res.* 2011; 109:1176–1194. (Defende que existe “muito espaço para melhora da terapia antiadrenérgica, seja por meio de novas abordagens que exploram as variações da biologia dos receptores e/ou da sinalização intracelular, bem como pela busca através da farmacogenética”)

Eisenhofer, G., Kopin, I. J., Goldstein, D. S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56:331–349. (Revisão que rejeita numerosas falácias relativas às vias pelas quais as catecolaminas de diferentes fontes são metabolizadas e eliminadas)

Nonogaki, K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia.* 2000; 43:533–549. (Revisão dos complexos efeitos mediados por receptores adrenérgicos sobre o metabolismo em fígado, músculo e tecido adiposo; atualizada, mas não é uma leitura particularmente fácil)

¹Dale estava começando a trabalhar nos laboratórios da indústria farmacêutica Wellcome, com a incumbência de verificar a potência de lotes de epinefrina que vinham da fábrica. Ele testou um lote no final de um dia de experimentação em um gato ao qual já havia administrado uma preparação de esporão de centeio. Como ele obteve queda na pressão arterial do animal em vez do esperado aumento, aconselhou que todo o caro lote fosse rejeitado. Sem que soubesse, a mesma amostra lhe foi fornecida para testar poucos dias depois, e ele a descreveu como normal. Não há registro de como Dale conseguiu explicar o fato à administração da Wellcome.

²Para entendermos como são extensos, podemos comparar o diâmetro de uma célula neuronal (4 a 100 μm) ao de uma bola de golfe ($\geq 42.670 \mu\text{m}$ de diâmetro, em uma escala de, digamos, 400 para 10.000); proporcionalmente um axônio (comprimento desde a cadeia ganglionar simpática até a um vaso sanguíneo no meio da perna, em torno de 1 m) poderá alcançar entre 0,4 a 10 km – um desafio em termos de comando e controle.

³Os metabólitos aldeído são potencialmente neurotóxicos; considera-se que podem ter participação em certas doenças degenerativas do SNC ([Cap. 40](#)).

⁴E, pelo contrário, a contração da musculatura lisa geralmente não é bem-vinda. Esta afirmativa genérica não deve ser tomada em termos rígidos, mas as exceções (tais como descongestionantes nasais e fármacos de ação oftálmica) são surpreendentemente poucas. Até mesmo a epinefrina (que pode salvar a vida no caso de parada cardíaca) dilata alguns vasos e contrai outros em tecidos menos essenciais como a pele.

⁵O carvedilol também é um agonista parcial que atua durante a sinalização da arrestina ([Cap. 3](#)).

5-Hidroxitriptamina e a farmacologia da enxaqueca

Considerações gerais

A 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um importante neurotransmissor no cérebro e a nível periférico e, também, um hormônio local. Apresentamos a sua síntese, armazenamento e liberação e o seu papel na fisiopatologia de três patologias (enxaqueca, síndrome carcinoide e hipertensão pulmonar). Também apresentamos a farmacologia de vários fármacos que atuam nos receptores 5-HT.

5-hidroxitriptamina

O produto biologicamente ativo e de baixo peso molecular, originalmente detectado em amostras do intestino (“enteramina”) e no soro sanguíneo (“serotonina”) foi posteriormente identificado quimicamente como *5-hidroxitriptamina*. Atualmente, os termos “5-HT” e “serotonina” são empregados intercambiadamente. A 5-HT foi encontrada subsequentemente no sistema nervoso central (SNC), e demonstrou-se sua atuação tanto como neurotransmissor quanto como hormônio local no sistema vascular periférico. Este capítulo trata do metabolismo, distribuição e papéis fisiológicos da 5-HT na periferia, bem como dos diferentes tipos de receptores e dos fármacos que neles atuam. Os [Capítulos 39](#), [46](#) e [47](#) trazem mais informações sobre o papel da 5-HT no cérebro e sua relação com distúrbios psiquiátricos, além das ações dos fármacos psicotrópicos. O uso de fármacos que modulam a 5-HT no intestino é tratado no [Capítulo 30](#).

Distribuição, biossíntese e degradação

A 5-HT ocorre em maiores concentrações em três órgãos:

- *Na parede do intestino.* Mais de 90% do conteúdo total existente no organismo está localizado no interior das células *enterocromafins* intestinais (células endócrinas com propriedades especiais de coloração). Essas células derivam da crista neural e assemelham-se àquelas da medula suprarrenal. São encontradas principalmente no estômago e no intestino delgado, intercaladas com células de mucosa. Parte da 5-HT também é encontrada em células nervosas do plexo mioentérico, em que atua como neurotransmissor excitatório ([Caps. 12](#) e [30](#)).

- *No sangue.* As plaquetas contêm altas concentrações de 5-HT. São aí acumuladas através do plasma por um sistema de transporte ativo e liberadas dos grânulos citoplasmáticos quando se agregam (daí a alta concentração de 5-HT no soro de sangue coagulado; [Cap. 24](#)).
- *No SNC.* Neste local, a 5-HT é um transmissor e está presente em altas concentrações em regiões localizadas do mesencéfalo. Seu papel funcional é discutido no [Capítulo 39](#).

Embora a 5-HT esteja presente na dieta, a maior parte é metabolizada antes de entrar na corrente sanguínea. A 5-HT endógena é produzida a partir de uma via biossintética similar à de norepinefrina ([Cap. 14](#)), exceto que o aminoácido precursor é o *triptofano*, em vez da tirosina ([Fig. 15.1](#)). O triptofano é convertido a 5-hidroxitriptofano (nas células cromafins e neurônios, mas não nas plaquetas) por ação da enzima *triptofano hidroxilase*, uma enzima própria de células produtoras de 5-HT. O 5-hidroxitriptofano é então descarboxilado a 5-HT por um *aminoácido descarboxilase* ubíqua que também participa da síntese de catecolaminas ([Cap. 14](#)) e de histamina ([Cap. 17](#)). As plaquetas (e os neurônios) contam com um mecanismo de captação de 5-HT de alta afinidade. Elas preenchem-se com 5-HT à medida que passam pela circulação intestinal, em que a concentração local é relativamente alta. Os mecanismos de síntese, armazenamento, liberação e captura de 5-HT são muito similares àqueles associados à norepinefrina; assim, diversos fármacos afetam ambos os processos de forma indiscriminada ([Cap. 14](#)). Contudo, foram desenvolvidos *inibidores seletivos da recaptura de serotonina* (ISRSs) que têm importância terapêutica como ansiolíticos e antidepressivos ([Caps. 44 e 47](#)). A 5-HT com frequência é armazenada nos neurônios e células cromafins na forma de cotransmissor, acompanhada de vários hormônios peptídicos, como *somatostatina*, *substância P* ou *polipeptídeo intestinal vasoativo* ([Cap. 18](#)).

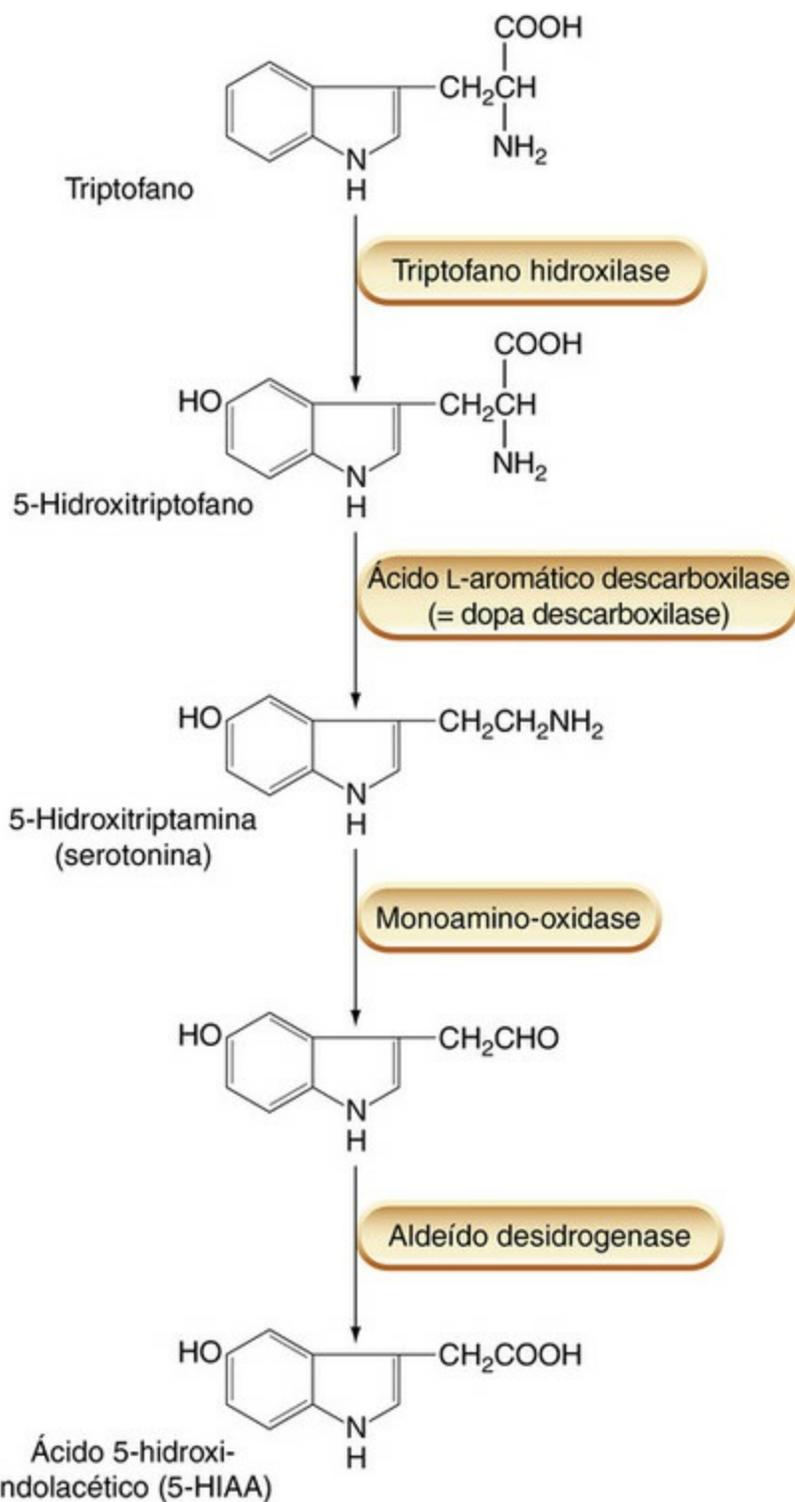


FIG. 15.1 Biossíntese e metabolismo da 5-hidroxitriptamina.

A degradação da 5-HT (Fig. 15.1) ocorre principalmente via desaminação oxidativa, catalisada pela *monoamino-oxidase A*, seguida de oxidação para *ácido 5-hidroxi-indolacético* (5-HIAA), de novo a mesma via catabólica da norepinefrina. O 5-HIAA é eliminado na urina e constitui um indicador da produção de 5-HT no organismo. Esse recurso é utilizado, por exemplo, no diagnóstico da síndrome carcinoide.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos da 5-HT são numerosos e complexos, havendo também variação considerável entre as espécies. Essa complexidade é reflexo da profusão dos subtipos de receptores de

5-HT. A seguir, são descritos os principais locais de ação.

Trato gastrointestinal

A maioria dos subtipos de receptores de 5-HT está presente no intestino, com exceção dos receptores pertencentes à família 5-HT_{5/6}. Apenas 10% da 5-HT presente no intestino está localizada em neurônios, atuando como neurotransmissor. O restante é encontrado no interior das células enterocromafins, as quais atuam como sensores que transduzem informações sobre o *status* do intestino. A 5-HT é liberada pelas células enterocromafins na *lamina propria*. As respostas observadas são bastante complexas e o leitor interessado em mais detalhes deve consultar o trabalho de [Beattie & Smith \(2008\)](#) para um relato recente. Em termos gerais, os receptores de 5-HT estão presentes na maioria dos componentes neuronais do sistema nervoso entérico, bem como em células musculares lisas, secretoras, e outras células. Sua principal função consiste em regular o peristaltismo, a motilidade intestinal, as secreções e a sensibilidade visceral.

A importância da 5-HT para o intestino é destacada pela ampla distribuição do *transportador específico de captura de serotonina* (SERT). Este remove rápida e efetivamente a 5-HT extracelular, limitando sua ação. Os inibidores desse transportador, tais como os ISRSs ([Cap. 47](#)), podem exacerbar a ação da 5-HT no intestino, o que explica alguns efeitos colaterais comuns produzidos por esses fármacos, como a diarreia. São de interesse as evidências da existência de defeitos genéticos associados a esses sistemas de captura na síndrome do intestino irritável ([Cap. 30](#)), o que poderia explicar os sintomas desconcertantes dessa doença.



Distribuição, biossíntese e degradação da 5-hidroxitriptamina

- Os tecidos ricos em 5-HT são:
 - Trato gastrointestinal (células cromafins e neurônios entéricos)
 - Plaquetas
 - Sistema nervoso central.
- Metabolismo em notável paralelo com o da norepinefrina.
- A 5-HT é formada a partir do triptofano proveniente da dieta, que é convertido a 5-hidroxitriptofano pela triptofano hidroxilase e, em seguida, a 5-HT pela ação de uma carboxilase inespecífica.
- A 5-HT é transportada para o interior das células por um transportador específico de captação de serotonina (SERT, do inglês, *specific serotonin uptake transporter*).
- A degradação ocorre, sobretudo, por ação da monoamino-oxidase, formando ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que é eliminado pela urina.

Musculatura lisa

Em muitas espécies (embora em uma escala muito menor no ser humano), o músculo

liso exterior do trato gastrointestinal (p. ex., o útero e a árvore brônquica) também é contraído pela 5-HT.

Vasos sanguíneos

O efeito da 5-HT sobre vasos sanguíneos depende de diversos fatores, incluindo o tamanho do vaso, a espécie e o tônus simpático vigente. Vasos calibrosos, tanto artérias como veias, geralmente sofrem vasoconstrição por ação da 5-HT, embora a sensibilidade seja bastante variável. Essa vasoconstrição resulta de ação direta sobre as células da musculatura lisa, mediada pelos receptores 5-HT_{2A}. A ativação dos receptores 5-HT₁ causa vasoconstrição em vasos calibrosos intracranianos, cuja vasodilatação contribui para a cefaleia. A 5-HT também pode induzir vasodilatação, em parte por ação em células endoteliais causando liberação de óxido nítrico (Cap. 20), e em parte inibindo a liberação de norepinefrina de terminações nervosas simpáticas. Quando a 5-HT é administrada por via intravenosa, a pressão arterial inicialmente sobe em consequência da vasoconstrição dos vasos mais calibrosos, e cai em seguida, devido à vasodilatação arteriolar. A 5-HT pode ter participação na patologia da *hipertensão pulmonar* (Cap. 22).

Plaquetas

A 5-HT promove agregação plaquetária (Cap. 24) por ação em receptores 5-HT_{2A}, e plaquetas acumuladas no vaso liberam mais 5-HT. No endotélio intacto, a liberação de 5-HT pelas plaquetas aderentes provoca vasodilatação, fato que auxilia na manutenção do fluxo sanguíneo; se houver lesão endotelial (p. ex., na aterosclerose), a 5-HT promove vasoconstrição e dificulta o fluxo de sangue. Considera-se que esses efeitos produzidos pela 5-HT proveniente das plaquetas são de importância na doença vascular.

Terminações nervosas

A 5-HT estimula as terminações nervosas sensitivas nociceptoras (mediadoras da dor). Esse efeito é mediado principalmente pelos receptores 5-HT₃. Quando injetada na pele, a 5-HT causa dor; por administração sistêmica, a 5-HT desencadeia uma variedade de reflexos autônomos via estimulação das fibras aferentes no coração e nos pulmões, complicando ainda mais a resposta cardiovascular. As espículas da urtiga contêm 5-HT, dentre outros mediadores. A 5-HT também inibe a liberação de transmissores de neurônios adrenérgicos periféricos.

Sistema nervoso central

A 5-HT estimula alguns neurônios e inibe outros. Também pode atuar em nível pré-sináptico, inibindo a liberação de transmissores em terminações nervosas. Tais efeitos são mediados por diferentes subtipos de receptores e diferentes mecanismos de membrana. As funções da 5-HT no SNC são discutidas no [Capítulo 39](#).

Classificação dos receptores da 5-HT

▼ Há muito tempo, compreendeu-se que as ações da 5-HT não são todas mediadas por um mesmo tipo de receptor, de modo que várias classificações farmacológicas foram criadas e substituídas. O sistema atual está resumido na [Tabela 15.1](#). Essa classificação leva em conta dados de sequenciamento derivados de clonagem, mecanismos de transdução de sinal e especificidade farmacológica, bem como os fenótipos de camundongos “nocaute” de receptor da 5-HT.

Tabela 15.1

Alguns fármacos importantes que atuam nos principais subtipos de receptores da 5-HT

Fármacos importantes					
Receptor	Localização	Principal função	Sistema de sinalização	Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1A}	SNC	Inibição neuronal Efeitos comportamentais: sono, alimentação, termorregulação, ansiedade	Proteína G (G _i /G _o)) ↓ AMPc (também pode modular canais de Ca ²⁺)	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, buspirona (AP), cabergolina	Metiotepina, ioimbina, ketanserina, pizotifeno, espiperona
5-HT _{1B}	SNC, musculatura lisa vascular, muitos outros territórios	Inibição pré-sináptica Efeitos comportamentais Vasoconstrição pulmonar	Proteína G (G _i /G _o)) ↓ AMPc (também pode modular canais de Ca ²⁺)	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, cabergolina, di-hidroergotamina	Metiotepina, ioimbina, ketanserina, espiperona
5-HT _{1D}	SNC, vasos sanguíneos	Vasoconstrição cerebral Efeitos comportamentais: locomoção	Proteína G (G _i /G _o)) ↓ AMPc (também pode modular canais de Ca ²⁺)	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, cabergolina, di-hidroergotamina/ergotamina	Metiotepina, ioimbina, ketanserina, metisergida, espiperona
5-HT _{1E}	SNC	–	Proteína G (G _i /G _o)) ↓ AMPc (também pode modular canais de	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, di-hidroergotamina	Metiotepina, ioimbina, metisergida

			Ca ²⁺)		
5- HT 1F	SNC, útero, coração, trato GI	–	Proteína G (G _q /G _o) ↓ AMPc (também pode modular canais de Ca ²⁺)	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, di-hidro- ergotamina/ergotamin a, lamistidam	Metiotepina, ioimbina, metisergida
5- HT 2A	SNC, SNP, musculatura lisa, plaquetas	Estimulação neuronal Efeitos comportamentais Contração da musculatura lisa (intestino, brônquios etc.) Agregação plaquetária Vasoconstrição/vasodil atação	Proteína G (G _q /G ₁₁) ↑ IP ₃ , Ca ²⁺	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8- OH-DPAT, ergotamina (AP)	Ketanserina, clozapina, metiotepina, metisergida
5- HT 2B	Fundo do estômago	Contração	Proteína G (G _q /G ₁₁) ↑ IP ₃ , Ca ²⁺	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8- OH-DPAT, ergotamina (AP)	Ketanserina, clozapina, metiotepina, ioimbina
5- HT 2C	SNC, linfócitos	–	Proteína G (G _q /G ₁₁) ↑ IP ₃ , Ca ²⁺	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8- OH-DPAT, ergotamina (AP)	Ketanserina, clozapina, metiotepina, metisergida
5- HT 3	SNP, SNC	Estimulação neuronal (neurônios autonômicos, nociceptivos) Êmese Efeitos comportamentais: ansiedade	Canal de cátions operado por ligantes	2-Me-5-HT, clorometil biguanida	Dolasetrona, granisetrona, ondansetrona, palonosetrona, tropisetrona
5- HT 4	SNP (trato GI), SNC	Estimulação neuronal Motilidade GI	Proteína G (G _s) ↑ AMPc	Metoclopramida, tegaserode, cisaprida	Tropisetrona
5- HT 5A	SNC	Modulação do comportamento exploratório (roedores)?	Proteína G (G _s) ↑ AMPc	Triptanos, 8-OH-DPAT	Metiotepina, clozapina, metisergida, ioimbina, ketanserina
5- HT 6	SNC, leucócitos	Aprendizado e memória?	Proteína G (G _s) ↑ AMPc	LSD, ergotamina	Metiotepina, clozapina, espiperona, metisergida, di-hidroergotamina
5- HT 7	SNC, trato GI, vasos sanguíneos	Termorregulação? Ritmo circadiano?	Proteína G (G _s) ↑ AMPc	Buspirona, cisaprida, 8- OH-DPAT, LSD	Metiotepina, clozapina, metisergida, buspirona, di- hidroergotamina, ketanserina, ioimbina

Muitos dos fármacos aqui indicados não são utilizados clinicamente; outros foram retirados (p. ex., fenfluramina) ou não estão atualmente disponíveis no Reino Unido (p. ex., dolesatrona, tropisetrona), mas foram incluídos por serem mencionados frequentemente nas bibliografias.

2-Me-5-HT, 2-metil-5-hidroxitriptamina; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino) tetralina; SNC, sistema nervoso central; DAG, diacilglicerol; GI, gastrointestinal; IP₃, inositol trisfosfato; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; AP, agonista parcial; SNP, sistema nervoso periférico.

O sistema de classificação de receptores está conforme Hoyer *et al.* (2009) IUPHAR database, em <http://www.iuphar-db.org>.

A lista de agonistas e antagonistas não é exaustiva.

Sua diversidade é impressionante. Atualmente, são conhecidos 14 subtipos de receptores (além de um gene murino extra). Estes estão subdivididos em sete classes (5-HT₁₋₇), sendo que, em uma delas (5-HT₃), os receptores são canais de cátion operados por ligantes, enquanto nas demais classes os receptores são acoplados à proteína G (GPCRs, do inglês, *G-protein-coupled receptors*; [Cap. 3](#)). As seis famílias de GPCR estão subdivididas em 13 tipos de receptores, com base em suas sequência e farmacologia. A maioria dos subtipos ocorre em todas as espécies analisadas até o presente, embora haja algumas exceções (o gene de 5-HT_{5B} é encontrado em camundongos, mas não em humanos). As sequências dos receptores 5-HT₁ e 5-HT₂ são altamente conservadas entre as espécies, mas os receptores 5-HT₄₋₇ são menos conservados e foram agrupados com base principalmente em sua farmacologia. A maioria dos GPCRs da 5-HT são estimulados através da adenilciclase/AMPC mas algumas (o subtipo 5-HT₂) ativam a fosfolipase C e geram segundos mensageiros derivados dos fosfolipídeos ([Cap. 3](#)).



Efeitos e funções da 5-hidroxitriptamina

- Efeitos importantes:
 - Aumento da motilidade gastrointestinal (estimulação direta da musculatura lisa e ação indireta via neurônios entéricos)
 - Contração de outros músculos lisos (brônquios, útero)
 - Mescla de vasoconstrição (direta e via inervação simpática) e vasodilatação (endotélio-dependente)
 - Agregação plaquetária
 - Estimulação de terminações nervosas nociceptivas periféricas
 - Estimulação/inibição de neurônios do sistema nervoso central.
- Os possíveis envolvimentos fisiológicos e fisiopatológicos compreendem:
 - Na periferia: peristaltismo, vômito, agregação plaquetária e hemostasia, inflamação, sensibilização de nociceptores e controle microvascular
 - No SNC: muitas funções propostas, incluindo controle do apetite, sono, humor, alucinações, comportamento estereotipado, percepção da dor e vômito.
- As condições clínicas associadas ao comprometimento da 5-HT incluem enxaqueca, síndrome carcinoide, distúrbios do humor e ansiedade.

Para além desses subtipos principais, foram descobertas muitas isoformas genéticas dando origem a quatro ou mais variantes de alguns desses receptores. A relevância

farmacológica e fisiopatológica dessas isoformas genéticas ainda não é bem clara.

Com a exceção dos agentes seletivos do receptor 5-HT₃, os agonistas e antagonistas dos receptores 5-HT são relativamente não seletivos em comparação com diferentes subtipos de receptores. Isso torna difícil de compreender e resumir a sua farmacologia.

Foram produzidos muitos camundongos transgênicos deficientes de membros funcionais dessa família de receptores (p. ex., [Bonasera & Tecott, 2000](#)). Os déficits funcionais observados nesses animais geralmente são bem discretos, sugerindo que esses receptores podem servir para ajustar, em vez de comandar, as respostas fisiológicas. A [Tabela 15.1](#) fornece uma visão geral dos receptores mais importantes. Alguns dos alvos farmacológicos mais significativos incluem os seguintes:

Receptores 5-HT₁

Os receptores mais importantes dessa família, do ponto de vista farmacológico, ocorrem principalmente no cérebro. Seus subtipos são distinguidos com base na distribuição regional e na especificidade farmacológica. Atuam, sobretudo, como receptores pré-sinápticos inibitórios. O subtipo 5-HT_{1A} é particularmente importante, estando associado ao humor e ao comportamento ([Caps. 44, 46](#)). Camundongos “nocaute” para 5-HT₁ exibem distúrbios de regulação do sono, capacidade de aprendizado e outras funções do SNC. Polimorfismos do receptor podem estar associados a uma maior suscetibilidade a uso abusivo de drogas. Os subtipos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, expressos nos vasos sanguíneos cerebrais, parecem ser importantes na enxaqueca e são alvos do *triptanos*, tais como o sumatriptano que constitui um importante grupo de fármacos utilizados no tratamento de crises agudas ([Fig. 15.2](#)). Infelizmente, o receptor 5-HT_{1B} também está presente na vasculatura cardíaca e em outros locais, e isso explica alguns dos efeitos indesejados associados à terapia com triptanos. O pobre receptor “5-HT_{1C}” – na verdade, o primeiro a ser clonado – foi oficialmente declarado inexistente, tendo sido vergonhosamente reclassificado como receptor 5-HT_{2C} quando se verificou estar associado à produção de inositol fosfato e não mais à adenilil ciclase.

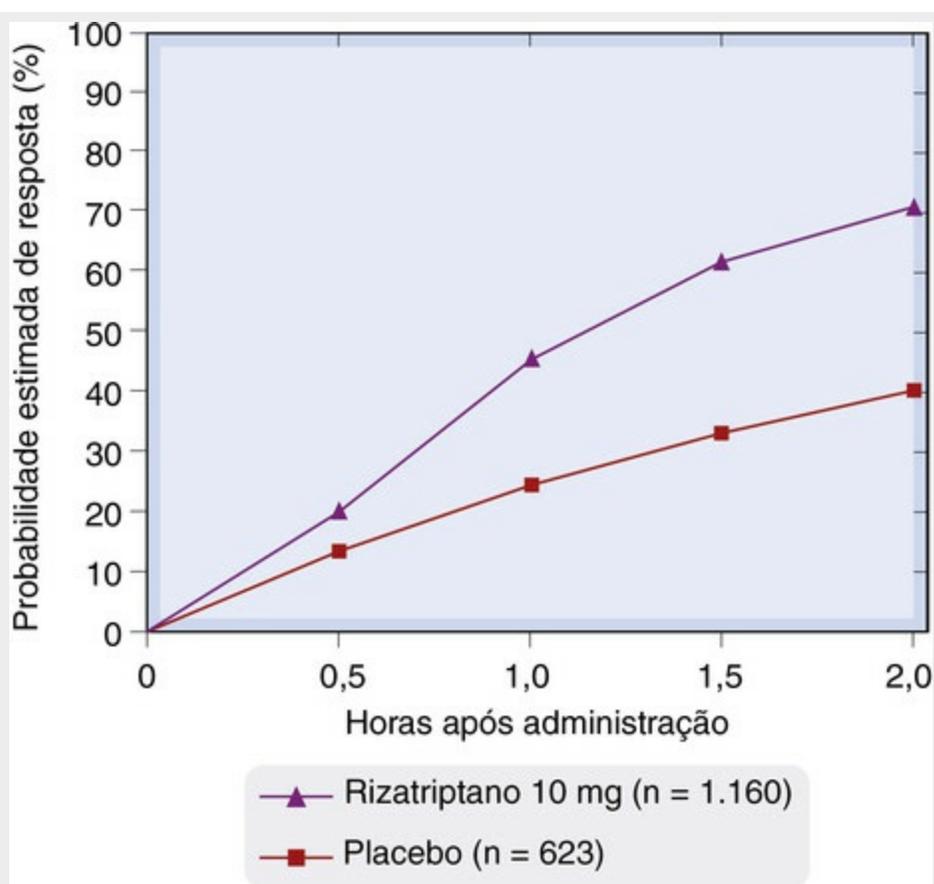


FIG. 15.2 O triptano, rizatriptano, alivia a dor associada a crises de enxaqueca. O gráfico com as curvas de Kaplan-Meier apresenta a probabilidade de alívio da dor da crise após tratamento com placebo ou com 10 mg de rizatriptano. (De [Dahlof et al. 1999.](#))

Receptores 5-HT₂

Estão presentes no SNC, mas também são particularmente importantes na periferia. Os efeitos da 5-HT sobre a musculatura lisa e as plaquetas, já conhecidos há muitos anos, são mediados pelo receptor 5-HT_{2A}, assim como alguns efeitos comportamentais de agentes como a **dietilamida do ácido lisérgico** (LSD, do inglês, *lysergic acid diethylamide*; [Tabela 15.1](#) e [Cap. 48](#)). Os receptores 5-HT₂ estão ligados à fosfolipase C e, assim, estimulam a formação de inositol trisfosfato. O subtipo 5-HT_{2A} é funcionalmente o mais importante, e os demais apresentam distribuição e papel funcional bem mais restritos. Os receptores 5-HT₂ exercem função provavelmente menor na fisiologia normal, mas tornam-se mais importantes em condições patológicas, como na asma e na trombose vascular ([Caps. 28](#) e [24](#)). Camundongos deficientes de receptores 5-HT₂ apresentam defeitos de motilidade do cólon (5-HT_{2A}), defeitos cardíacos (5-HT_{2B}) e distúrbios do SNC (5-HT_{2C}).

Receptores 5-HT₃

Os receptores 5-HT₃ são excepcionais como canais iônicos de membrana ([Cap. 3](#)), promovendo estimulação direta, sem envolvimento de nenhum segundo mensageiro. O receptor em si consiste em um arranjo pentamérico de distintas subunidades, que são designadas por letras subscritas adicionais (p. ex., 5-HT_{3A-E} em humanos). Os receptores 5-HT₃ ocorrem principalmente no sistema nervoso periférico, em particular nos neurônios sensoriais nociceptivos ([Cap. 42](#)), bem como em neurônios autonômicos

e neurônios entéricos, em que a 5-HT exerce um potente efeito excitatório. A 5-HT em si evoca dor quando injetada localmente; quando administrada por via intravenosa, desencadeia um delicado quadro de reflexos autônomos, resultantes da estimulação de diversos tipos de fibras nervosas sensitivas vasculares, pulmonares e cardíacas. Os receptores 5-HT₃ também são encontrados no cérebro, especialmente na *área postrema*, uma região do bulbo envolvida no reflexo do vômito, propiciando o uso de antagonistas seletivos de 5-HT₃ como fármacos antieméticos (Cap. 30). Polimorfismos de subunidades estão associados a uma maior suscetibilidade a náuseas e vômito.

Receptores 5-HT₄

Estão presentes no cérebro, bem como em órgãos periféricos como trato gastrointestinal, bexiga e coração. Seu principal papel fisiológico parece estar associado ao trato gastrointestinal, no qual produzem estimulação neuronal e medeiam o efeito da 5-HT na estimulação do peristaltismo. Camundongos deficientes de receptor 5-HT₄ exibem um fenótipo complexo, incluindo comportamento alimentar anormal em resposta ao estresse.

Receptores 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇

Pouco se conhece a respeito desses receptores. Todos estão presentes no SNC e também em outros tecidos. Existem dois genes que codificam isoformas de 5-HT₅, mas apenas um deles codifica o receptor funcional humano, embora ambos possam ser funcionais em camundongos. Um trabalho recente sobre antagonistas seletivos do receptor 5-HT₇ pode ter aberto caminho para um exame detalhado da função desse receptor em patologia do SNC (Agosti, 2007).



Receptores de 5-hidroxitriptamina

- Existem sete famílias (5-HT₁₋₇), além dos subtipos de 5-HT₁ (A-F) e de 5-HT₂ (A-C). Foram observados muitos polimorfismos e variantes de *splice*.
 - São todos receptores acoplados à proteína G, com exceção do receptor 5-HT₃, que é um canal de cátions operado por ligante.
 - Os receptores 5-HT₁ ocorrem principalmente no SNC (todos os subtipos) e em alguns vasos sanguíneos (subtipos 5-HT_{1B/D}). Seus efeitos, alguns mediados pela inibição da adenilil ciclase, incluem inibição neural e vasoconstrição. Os agonistas específicos são triptanos (utilizados na terapia para enxaqueca) e a **buspirona** (empregada no tratamento da ansiedade). Dentre os antagonistas específicos, estão **espiperona** e **metiotepina**
 - Os receptores 5-HT₂ são encontrados no SNC e em muitos locais periféricos (especialmente vasos sanguíneos, plaquetas, neurônios autonômicos). Os efeitos neuronais e sobre a musculatura lisa são excitatórios e alguns vasos sanguíneos sofrem vasodilatação em decorrência da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais. Os receptores 5-HT₂ atuam pela via da fosfolipase C/inositol trisfosfato. Dentre seus ligantes, está a dietilamida do ácido lisérgico (**LSD**; agonista no SNC e antagonista na periferia). Antagonistas específicos incluem **ketanserina**
 - Os receptores 5-HT₃ estão presentes no sistema nervoso periférico, especialmente em neurônios aferentes nociceptivos e neurônios entéricos, bem como no SNC. Os efeitos são excitatórios, mediados por canais iônicos acoplados ao receptor. Um agonista específico é a **2-metil-5-HT**. Os antagonistas específicos incluem **ondansetrona** e **tropisetrona**. Os antagonistas são utilizados principalmente como fármacos antieméticos, mas podem também atuar como ansiolíticos

- Os receptores 5-HT₄ localizam-se principalmente no sistema nervoso entérico (bem como no SNC). Os efeitos excitatórios são promovidos através da estimulação da adenilil ciclase, causando aumento da motilidade gastrointestinal. Dentre os agonistas específicos, está a **metoclopramida** (empregada para estimular o esvaziamento gástrico)
- Os receptores 5-HT₅ (um subtipo no homem) localizam-se no SNC. Pouco se conhece sobre sua função no organismo humano
- Os receptores 5-HT₆ estão presentes no SNC e em leucócitos. Pouco se conhece sobre sua função no organismo humano
- Os receptores 5-HT₇ são encontrados no SNC e no trato gastrointestinal. Pouco se conhece sobre sua função no organismo humano, mas novos dados demonstram que também podem ser importantes na enxaqueca.

Fármacos que atuam em receptores de 5-HT

A [Tabela 15.1](#) lista alguns agonistas e antagonistas importantes para os diferentes tipos de receptores. Muitos são apenas parcialmente seletivos. A melhor compreensão acerca da localização e função dos diferentes subtipos de receptor provocou uma explosão de interesse no desenvolvimento de compostos com seletividade aprimorada pelos receptores, sendo que novos fármacos úteis provavelmente estarão disponíveis em futuro próximo.

Alguns fármacos importantes que atuam nos receptores da 5-HT localizados na periferia são:

- Agonistas seletivos 5-HT_{1A}, tal como a 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamina) tetralina (8-OH-DPAT), embora não sejam clinicamente úteis, são agentes hipotensores potentes, atuando por meio de um mecanismo central.
- Agonistas dos receptores 5-HT_{1B/D} (p. ex., os triptanos) são empregados no tratamento da enxaqueca.
- Antagonistas do receptor 5-HT₂ (p. ex., **metisergida**, **ketanserina**) atuam principalmente nos receptores 5-HT_{2A}, mas também bloqueiam outros receptores de 5-HT, bem como receptores α -adrenérgicos e da histamina ([Cap. 26](#)). A **di-hidroergotamina** e a metisergida pertencem à família do ergot (espóreo do centeio) e são utilizadas principalmente na profilaxia da enxaqueca. Outros antagonistas 5-HT₂ são empregados no controle dos sintomas de tumores carcinoides.
- Antagonistas de receptor 5-HT₃ (p. ex., **dolasetrona**, **granisetrona**, **ondansetrona**, **palonosetrona**, **tropisetrona**) são utilizados como fármacos antieméticos ([Caps. 30 e 56](#)), particularmente no controle das náuseas e vômitos graves que ocorrem em diversas formas de quimioterapia antineoplásica.
- Agonistas de receptor 5-HT₄, que estimulam a atividade peristáltica coordenada (conhecida como “ação procinética”), podem ser empregados no tratamento de distúrbios gastrointestinais ([Cap. 30](#)). A **metoclopramida** atua dessa forma, além de bloquear receptores dopaminérgicos. Fármacos semelhantes, mas mais seletivos, como **cisaprida** e **tegaserode**, foram introduzidos para o tratamento da síndrome do intestino irritável, mas acabaram sendo retirados por seus efeitos colaterais cardiovasculares.

A 5-HT é também um importante neurotransmissor no SNC, e vários fármacos antipsicóticos e antidepressivos importantes atuam nessas vias (Caps. 39, 46 e 47). O LSD é um agonista de receptores de 5-HT relativamente não seletivo ou agonista parcial, que atua ao nível central como um potente alucinógeno (Cap. 48).

Alcaloides do ergot

Os alcaloides da ergotamina têm preocupado os farmacologistas há mais de um século. Como grupo, não são classificáveis. Muitos atuam nos receptores da 5-HT, mas não seletivamente, então os seus efeitos são complexos e diversos.

▼ A ergotamina, um extrato do fungo *Claviceps purpurea*, uma praga das culturas de cereais, contém muitas substâncias ativas e foi o estudo das suas propriedades farmacológicas que levou Dale a muitas descobertas importantes relativamente à acetilcolina, histamina e catecolaminas. Ocorreram, e continuam a ocorrer, epidemias de envenenamento pelo ergot causadas pela ingestão de grãos contaminados. Os sintomas produzidos incluem distúrbios mentais e uma vasoconstrição periférica intensamente dolorosa, que conduz à gangrena. O envenenamento pelo ergot era conhecido na Idade Média como *Fogo de Santo Antônio*, pois acreditava-se que o indivíduo afetado poderia ser curado se visitasse a igreja de Santo Antônio (localizada em uma região da França onde não havia ergot).

Os alcaloides do ergot são moléculas complexas, cuja constituição se baseia no ácido lisérgico (um composto tetracíclico de ocorrência natural). Entre os membros mais importantes desse grupo (Tabela 15.2), existem diversos derivados naturais e sintéticos que apresentam diferentes grupos substituintes arranjados em torno de um núcleo comum. Tais compostos produzem várias ações farmacológicas, sendo difícil discernir qualquer relação nítida possivelmente existente entre a estrutura química e as propriedades farmacológicas.



Alcaloides do ergot

- Estas substâncias ativas são produzidas por um fungo que infecta cereais, sendo responsáveis por ocasionais incidentes de envenenamento. Os compostos mais importantes são:
 - **Ergotamina** e **di-hidroergotamina**, utilizadas na profilaxia da enxaqueca
 - **Ergometrina**, empregada em obstetrícia, para prevenção de hemorragia pós-parto
 - **Metisergida**, utilizada no tratamento da síndrome carcinoide e, ocasionalmente, para profilaxia da enxaqueca
 - **Bromocriptina**, empregada no tratamento do parkinsonismo e de distúrbios endócrinos.
- Seus principais pontos de ação são os receptores da 5-HT, receptores da dopamina e receptores adrenérgicos (produzindo efeitos agonistas mistos, antagonistas e agonistas parciais).
- Os efeitos indesejáveis incluem náuseas e vômitos, vasoconstrição (os alcaloides do ergot estão contraindicados em pacientes com doença vascular periférica).

Tabela 15.2

Propriedades dos alcaloides do ergot

Ações em receptores						
Fármaco	5-HT	α - Adrenérgico	Dopamina	Útero	Usos principais	Efeitos colaterais e outros
Ergotamina	Antagonista/agonista parcial (5-HT ₁) Antagonista (outros locais)	Agonista parcial (vasos sanguíneos)	Inativo	Contraição +	Enxaqueca (amplamente obsoleto)	Êmese, vasoespasma (evitar em caso de doença vascular periférica e gravidez)
Di-hidroergotamina	Antagonista/agonista parcial (5-HT ₁)	Antagonista	Inativo	Contraição +	Enxaqueca (amplamente obsoleto)	Causa êmese menos intensa que a ergotamina
Ergometrina	Antagonista fraco/agonista parcial (5-HT ₁)	Antagonista fraco/agonista parcial	Fraco	Contraição +	Prevenção de hemorragia pós-parto (Cap. 35)	Náuseas, vômitos
Bromocriptina	Inativo	Antagonista fraco	Antagonista/agonista parcial	-	Doença de Parkinson (Cap. 40) Distúrbios endócrinos (Cap. 31)	Tontura, êmese
Metisergida	Antagonista/agonista parcial (5-HT ₂)	-	-	-	Síndrome carcinoide Enxaqueca (profilaxia)	Fibrose retroperitoneal e mediastínica Êmese

Efeitos

A maioria dos efeitos dos alcaloides do ergot parece ser mediada por receptores adrenérgicos, dopaminérgicos ou de 5-HT, embora alguns efeitos possam ser produzidos por meio de outros mecanismos. Todos os alcaloides estimulam a musculatura lisa, e alguns são relativamente seletivos para o músculo liso vascular, enquanto outros atuam

principalmente no útero. A **ergotamina** e a **di-hidroergotamina** são, respectivamente, um agonista parcial e um antagonista em receptores α -adrenérgicos. A **bromocriptina** atua como agonista em receptores de dopamina, em particular no SNC ([Cap. 39](#)), enquanto a **metisergida** é antagonista em receptores 5-HT_{2A}.

As principais ações farmacológicas e usos desses fármacos são resumidos na [Tabela 15.2](#). Como seria de esperar de fármacos com tantas ações, seus efeitos fisiológicos são complexos e pouco compreendidos. A ergotamina, a di-hidroergotamina e a metisergida são discutidas neste capítulo; os [Capítulos 33, 35 e 40](#) trazem mais informações sobre a **ergometrina** e a bromocriptina.

Efeitos vasculares

Quando injetada em animal anestesiado, a ergotamina ativa receptores α -adrenérgicos, causando vasoconstrição e elevação sustentada da pressão arterial. Ao mesmo tempo, a ergotamina reverte o efeito pressor da epinefrina (adrenalina; [Cap. 14](#)). O efeito vasoconstritor da ergotamina é responsável pela gangrena periférica do Fogo de Santo Antônio, e provavelmente também por alguns efeitos do ergot sobre o SNC. O efeito vasoconstritor da metisergida e da di-hidroergotamina é muito mais modesto. A metisergida é um potente antagonista 5-HT_{2A}, ao passo que a ergotamina e a di-hidroergotamina atuam seletivamente sobre receptores 5-HT₁. Apesar de geralmente serem classificadas como antagonistas, apresentam uma atividade agonista parcial em alguns tecidos, fato que pode estar implicado em sua atividade no tratamento de crises de enxaqueca.

Usos clínicos

O único uso da ergotamina consiste no tratamento de crises de enxaqueca refratárias aos analgésicos comuns ([Caps. 26 e 42](#)). A metisergida é ocasionalmente utilizada na profilaxia da enxaqueca, mas seu principal uso é no tratamento sintomático de tumores carcinoides. Todos esses fármacos podem ser administrados por via oral ou injetável.

Efeitos adversos

A ergotamina provoca, com frequência, náuseas e vômitos, devendo ser evitada por pacientes com doença vascular periférica, devido à sua ação vasoconstritora. A metisergida também produz náuseas e vômitos, mas seu efeito colateral mais sério, que limita consideravelmente sua utilidade clínica, é a fibrose retroperitoneal e mediastínica, com conseqüente comprometimento da função de trato gastrointestinal, rins, coração e pulmões. O mecanismo desse efeito é desconhecido, sendo, contudo, notável a ocorrência de reações fibróticas similares na síndrome carcinoide, em que são detectados altos níveis circulantes de 5-HT.

Enxaqueca e outras condições clínicas com envolvimento da 5-ht

Nesta seção, discutem-se três situações nas quais as ações periféricas da 5-HT são consideradas importantes – *enxaqueca*, *síndrome carcinoide* e *hipertensão pulmonar*. O uso de antagonistas de receptores 5-HT₃ no tratamento da êmese induzida por fármacos é discutido no [Capítulo 30](#). A modulação da transmissão mediada pela 5-HT no SNC constitui um importante mecanismo de ação de fármacos antidepressivos e antipsicóticos ([Caps. 39, 44 e 47](#)).

Enxaqueca e fármacos anti-enxaqueca

A enxaqueca¹ é uma condição comum e debilitante, que afeta 10 a 15% da população. Embora suas causas sejam pouco conhecidas, fatores genéticos e ambientais parecem ser importantes. A frequência das crises varia, sendo que aproximadamente 3/4 dos que sofrem de enxaqueca apresentam mais que um episódio por mês. Em geral, o início das crises ocorre na puberdade e diminui com o aumentar da idade. Afeta as mulheres duas vezes mais que os homens, e as crises estão muitas vezes associadas ao ciclo menstrual ou a outros acontecimentos reprodutivos. Aparentemente, a queda rápida dos níveis de estrogênio pode precipitar surtos de enxaqueca em indivíduos suscetíveis.

No Reino Unido, todos os anos, cerca de 25 milhões de dias úteis ou escolares são desperdiçados por causa dos efeitos incapacitantes da doença, com um custo superior a 2 bilhões de libras esterlinas. A OMS classificou a enxaqueca como uma das 20 doenças de maior indução de incapacitação.

As enxaquecas são diferentes de outros tipos de cefaleias (p. ex., cefaleias em salvas, cefaleias de tensão) de acordo com sistemas de diagnóstico rigorosos. O início de uma crise é chamado de *fase premonitória*, com sintomas que incluem náuseas, mudanças de humor e sensibilidade à luz e ao som (fotofobia e fonofobia). Esses sintomas podem ocorrer horas antes da próxima fase, geralmente referida por *aura*, durante a qual a fonofobia e a fotofobia são mais comuns e podem ser acompanhadas por sintomas visuais mais específicos, tais como pequenas zonas de cegueira associadas a pontos cintilantes (“escotoma cintilante”), padrões geométricos de linhas coloridas (“espectro de fortificação”) ou a ilusão de estar utilizando o lado errado de um telescópio. A fase propriamente da *cefaleia* é caracterizada por uma dor de cabeça moderada ou grave, que se inicia unilateralmente, mas que, geralmente, se alastra aos dois lados da cabeça. Pode ser pulsante ou latejante e acompanhada por náuseas, vômitos e prostração. Esta fase pode persistir durante horas ou até dias. Após a resolução da cefaleia, inicia-se a fase *pós-drômica*. Esta pode incluir sensação de fadiga, alterações cognitivas e mudanças de humor. Embora essas diferentes fases provavelmente representem acontecimentos biológicos distintos, na prática, sobrepõem-se e podem ocorrer em simultâneo. Podemos ver uma boa explicação sobre isto em [Charles \(2013\)](#).

Fisiopatologia

As causas da enxaqueca não estão totalmente compreendidas. Historicamente, houve o desenvolvimento de três hipóteses principais e que tinham em conta os sintomas ([Eadie, 2005](#)).

A teoria “vascular” clássica, inicialmente proposta há cerca de 50 anos por Wolff, implicava uma vasoconstrição intracerebral inicial mediada humoralmente e responsável pela aura, seguida de uma vasodilatação extracerebral causadora da cefaleia.

A hipótese “cerebral” (Lauritzen, 1987) associa os sintomas ao fenômeno da *depressão alastrante cortical*. Este fenômeno, embora dramático, é pouco compreendido e pode ser desencadeado experimentalmente em animais pela aplicação local de K⁺ no córtex. Parece ocorrer em humanos, por exemplo, após uma concussão. Nesse caso, a concussão provoca o avanço de uma onda de profunda inibição neural, que evolui lentamente sobre a superfície cortical a uma velocidade aproximada de 2 mm/min. Na área afetada, o equilíbrio iônico é grosseiramente perturbado por uma concentração extracelular de K⁺ extremamente alta e redução do fluxo sanguíneo.

A hipótese “inflamatória” (Waeber & Moskowitz, 2005) propõe que a ativação das terminações nervosas trigeminais, localizadas nas meninges e vasos extracranianos, constitui o evento primário de uma crise de enxaqueca. Esse evento causaria diretamente a dor e também induziria alterações inflamatórias via liberação de neuropeptídeos e outros mediadores inflamatórios a partir das terminações nervosas sensitivas (inflamação neurogênica; Caps. 18 e 42). Essa teoria é sustentada por experimentos que demonstraram a liberação de um desses peptídeos (*peptídeo relacionado com o gene da calcitonina*; Cap. 18) na circulação meníngea durante uma crise de enxaqueca, bem como a ação extremamente efetiva de antagonistas desse peptídeo para a cessação das crises, o **telcagepant** – um fármaco experimental (descontinuado devido à toxicidade hepática) – era extremamente eficaz contra tentativas de aborto (Farinelli *et al.*, 2008).

Na prática, todos esses elementos parecem desempenhar um papel na patogênese da enxaqueca. O pensamento atual (resumido por Charles, 2013) sugere que os sintomas associados à fase premonitória são majoritariamente dopaminérgicos. Os antagonistas deste neurotransmissor, como a **domperidona**, atenuam as crises de enxaqueca se administradas em tempo útil. Estudos de imagem também indicaram mudanças do fluxo sanguíneo no hipotálamo durante esta fase, levando a crer que tem uma função na patogênese da crise, bem como apresentando novos alvos potenciais para a terapia medicamentosa. Os estudos de imagem revelaram grandes alterações na perfusão cerebral durante a fase da aura. Pode existir hipoperfusão de algumas áreas do cérebro, bem como hiperperfusão em outras, sugerindo que os mecanismos fisiológicos que normalmente regulam a relação entre a atividade cerebral e o fluxo sanguíneo se dessincronizam. Este *desacoplamento neurovascular* é uma característica da depressão cortical alastrante.

Durante a fase da enxaqueca, ocorrem novamente mudanças vasculares, por exemplo, nas artérias meníngeas médias, mas, mais uma vez, não são consistentes e, em caso algum, diretamente responsáveis pela dor ou outros sintomas. O que parece ser importante é a *sensibilização central* que aumenta a sensibilidade do paciente ao som, à luz e a outros estímulos normalmente indolores. Isso é acompanhado por uma liberação de mediadores nociceptivos ou inflamatórios como o CGRP, o ácido nítrico (NO) e as prostaglandinas. Muitas das alterações vasculares ou outras observadas podem persistir na fase de pós-dromo, que pode manter-se durante horas ou dias.

Vale a pena salientar que nenhum desses mecanismos pode explicar, em um nível bioquímico, o que dispara uma crise de enxaqueca ou define a anomalia subjacente que predispõe determinados indivíduos a tais crises. Em alguns tipos raros de enxaqueca familiar, foram detectadas mutações herdadas afetando canais de cálcio e Na^+/K^+ -ATPase, sugerindo envolvimento de uma anormalidade funcional da membrana. Contudo, na maioria das formas de enxaqueca, não há uma causa genética evidente.

Independentemente de nos inclinarmos a considerar a enxaqueca como um distúrbio principalmente vascular, um tipo de concussão espontânea, uma doença inflamatória ou apenas uma cefaleia intensa, há dois fatores importantes que implicam a 5-HT na patogênese dessa condição:

1. Durante a crise, ocorre um nítido aumento da eliminação urinária do principal metabólito da 5-HT, o 5-HIAA. A concentração sanguínea de 5-HT diminui, provavelmente devido à depleção de 5-HT plaquetária.
2. Muitos fármacos efetivos para o tratamento da enxaqueca são agonistas ou antagonistas de receptores de 5-HT. A [Figura 15.3](#) e o quadro clínico adiante fornecem mais informações a esse respeito.

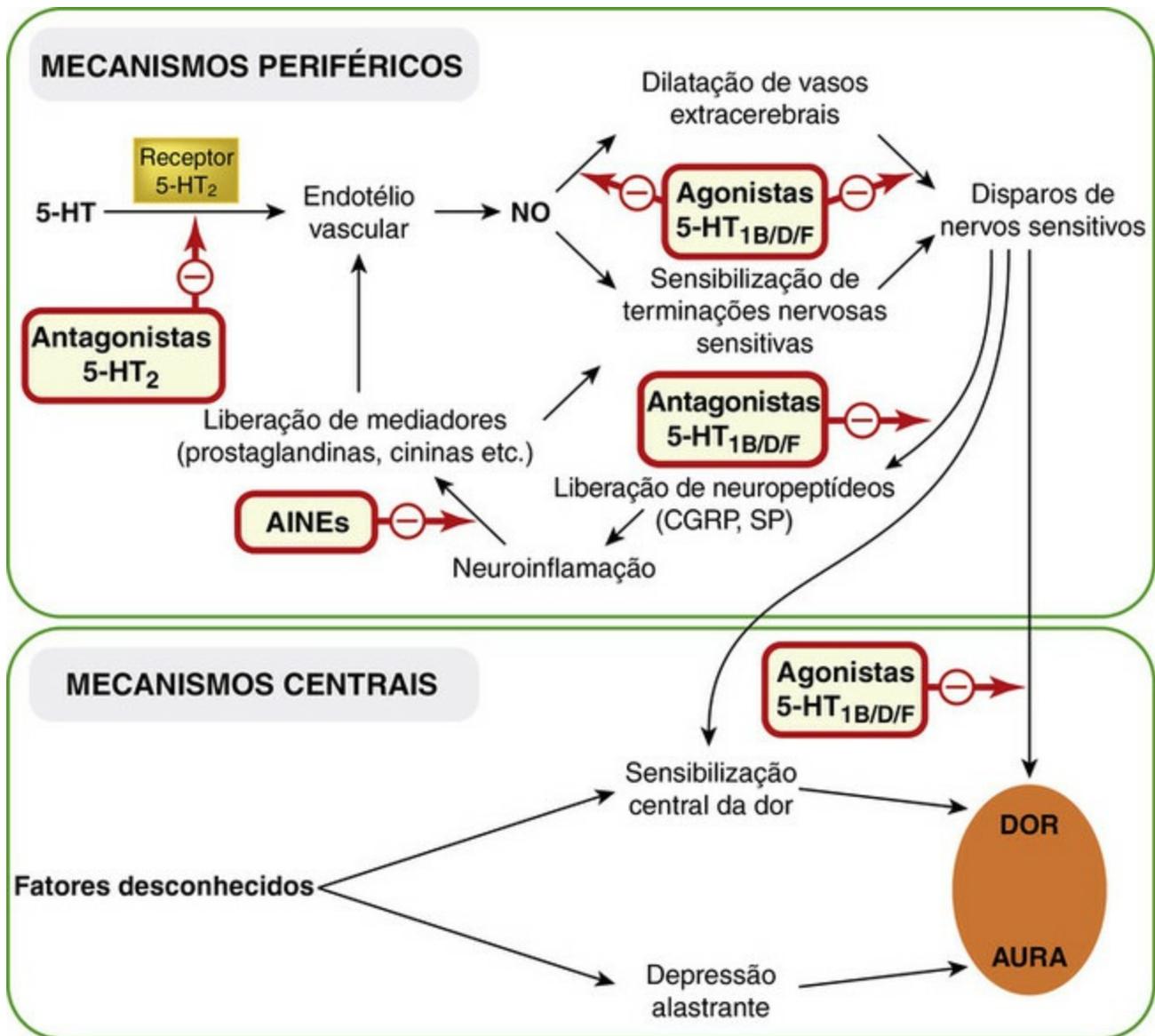


FIG. 15.3 Locais de ação dos fármacos na enxaqueca.

O evento inicial é desconhecido mas pode ser uma descarga neuronal anormal provocada por distúrbios bioquímicos ou emocionais. Após a fase premonitória, assistimos a uma “depressão alastrante” localizada, desacoplamento da perfusão neurovascular e sensibilização das vias centrais da dor. A estimulação (de causa desconhecida) das terminações nervosas nociceptivas localizadas em vasos meníngeos conduz ao ciclo de inflamação neurogênica, representado na parte superior do diagrama. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*); NO, óxido nítrico; AINEs, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais; SP, substância P.

Fármacos anti-enxaqueca

Os principais fármacos atualmente utilizados no tratamento da enxaqueca são resumidos na Tabela 15.3, e os locais de ação propostos constam na Figura 15.3. É importante distinguir os fármacos empregados *terapeuticamente* para tratar crises agudas de enxaqueca (convenientes para casos em que as crises são pouco frequentes) daqueles utilizados em *profilaxia*. Com exceção dos antagonistas do receptor 5-HT₂, os fármacos utilizados para profilaxia constituem uma miscelânea, de modo que seus mecanismos de ação são pouco compreendidos.



Fármacos usados no tratamento da enxaqueca

Crise aguda

- Analgésicos comuns (p. ex., **aspirina**, **paracet**; [Cap. 26](#)) com ou sem **metoclopramida** ([Cap. 30](#)) para acelerar a absorção.
- **Ergotamina** (agonista parcial do receptor 5-HT_{1D}).
- **Sumatriptano**, **zolmitriptano** (agonistas 5-HT_{1D}).

Profilaxia

- Antagonistas β -adrenérgicos (p. ex., **propranolol**, **metoprolol**; [Cap. 14](#)).
 - **Pizotifeno** (antagonista do receptor 5-HT₂).
 - Outros antagonistas de receptor 5-HT₂:
 - **Ciproeptadina**: também apresenta efeitos anti-histamínicos
 - **Metisergida**: raramente utilizada, dado o risco de fibrose retroperitoneal.
- Antidepressivos tricíclicos (p. ex., **amitriptilina**; [Cap. 47](#)).
- **Clonidina**, um agonista α_2 -adrenérgico ([Cap. 14](#)).
- Antagonistas de cálcio (p. ex., di-hidropiridinas, **verapamil**; [Cap. 21](#)): esses fármacos causam cefaleia, entre outros efeitos colaterais. Contudo, paradoxalmente, podem reduzir a frequência das crises enxaquecosas.

Tabela 15.3

Fármacos anti-enxaqueca^a

Uso	Fármaco(s)	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais	Aspectos farmacocinéticos	Observações
Agudo	Sumatriptano	Agonista de receptor 5-HT _{1B/1D/1F} Vasoconstritor em grandes artérias, inibe a transmissão nervosa trigeminal	Vasoconstrição coronária, arritmias	Absorção precária quando administrado por via oral, com consequente resposta retardada Pode ser administrado por via subcutânea Não atravessa a barreira hematoencefálica Meia-vida plasmática: 1,5 h	Eficaz em ~70% das crises de enxaqueca. A curta duração de ação é uma desvantagem Contraindicado em casos de doença coronariana
Agudo	Almotriptano Eletriptano Frovatriptano Naratriptano	Como acima; apresentam outras ações no SNC	Menos efeitos colaterais do que com sumatriptano	Biodisponibilidade e duração da ação melhoradas. Capazes de	Similares ao sumatriptano, mas apresentam melhor farmacocinética e

	Rizatriptano Zolmitriptano			atravessar a barreira hematoencefálica	efeitos colaterais cardíacos reduzidos
Agudo	Ergotamina	Agonista parcial do receptor 5-HT ₁ ; também afeta receptores α-adrenérgicos. Vasoconstritor. Bloqueia a transmissão nervosa trigeminal	Vasoconstrição periférica, incluindo vasos coronários. Náuseas e vômitos. Contraí o útero, podendo causar danos ao feto	Absorção precária. Pode ser administrado como supositório, por inalação etc. Duração da ação: 12 a 24 h	Eficaz, mas o uso é limitado pelos efeitos colaterais
Profilaxia	Metisergida	Antagonista/agonista parcial do receptor 5-HT ₂	Náuseas, vômitos, diarreia Fibrose retroperitoneal ou mediastínica (rara, mas grave)	Uso oral	Eficaz, mas raramente utilizada devido aos efeitos colaterais e toxicidade insidiosa
Profilaxia	Pizotifeno	Antagonista do receptor 5-HT ₂ Também é antagonista da histamina	Ganho de peso, efeitos colaterais antimuscarínicos	Uso oral	–
Profilaxia	Ciproeptadina	Antagonista do receptor 5-HT ₂ Também bloqueia receptores da histamina e canais de Ca ²⁺	Sedação, ganho de peso	Uso oral	Raramente utilizada
Profilaxia	Propranolol e similares	Antagonistas β-adrenérgicos. Mecanismos do efeito anti enxaqueca incertos	Fadiga, broncoconstrição	Uso oral	Eficazes e amplamente utilizados no tratamento da enxaqueca.

^aOutros fármacos empregados no tratamento agudo da enxaqueca são AINEs ou fármacos analgésicos opioides (Caps. 42 e 47). Outros fármacos utilizados na profilaxia da enxaqueca são os bloqueadores de canais de cálcio (p. ex., nifedipino, Cap. 22), antidepressivos (p. ex., amitriptilina, Cap. 47), anti-epiléticos, como topiramato e valproato de sódio (Cap. 45) e o anti-hipertensivo clonidina (Cap. 14). A efetividade desses agentes é limitada. O botox (toxina botulínica; tipo A) pode ser utilizado em casos de enxaqueca grave e refratária.

Atualmente, os triptanos são os agentes mais importantes empregados no tratamento das crises agudas. Esses fármacos são agonistas 5-HT₁ e são, em geral, classificados como agonistas 5-HT_{1B/1D}, em grande parte devido à dificuldade para distinguir as ações nesses dois receptores. Por outro lado, agonistas seletivos com alta afinidade pelo subtipo 5-HT_{1D} mostraram-se clinicamente desapontadores, depondo contra sua participação. O sumatriptano também tem uma grande afinidade pelo receptor 5-HT_{1F} (Agosti, 2007) e o **lasmiditan**, um fármaco em investigação não triptano, que é um agonista seletivo para o receptor 5HT_{1F}, é altamente efetivo contra as crises de enxaqueca (Tfelt-Hansen, 2012). Curiosamente, este subtipo de receptor é escasso na vasculatura, o que levanta dúvidas quanto ao papel das alterações vasculares na doença. Isso é significativo porque um dos grandes problemas dos triptanos é a vasoconstrição em outros leitos vasculares periféricos, incluindo o coração. Seria de esperar que o lasmiditan não apresentasse tais efeitos; no entanto, em geral, provoca outros efeitos adversos (p. ex., tontura e náuseas) que podem ser graves.

Síndrome carcinoide

A síndrome carcinoide ([Creutzfeld & Stockmann, 1987](#)) é um distúrbio raro associado a tumores malignos de células enterocromafins, que geralmente surgem no intestino delgado e emitem metástases para o fígado. Esses tumores secretam uma variedade de mediadores bioquímicos: a 5-HT é a mais importante, mas também são produzidos neuropeptídeos como a substância P ([Cap. 18](#)) e outros agentes como prostaglandinas e bradicinina ([Cap. 17](#)). A liberação dessas substâncias na circulação sanguínea resulta na manifestação de diversos sintomas desagradáveis, tais como rubor, diarreia, broncoconstrição e hipotensão, que podem provocar tontura ou desmaios. Ocorre também estenose fibrótica das valvas cardíacas, o que pode causar insuficiência cardíaca. A estenose valvar é correlata à fibrose retroperitoneal e à fibrose mediastínica, que constituem efeitos adversos da metisergida e parecem estar relacionados com superprodução de 5-HT.

A síndrome é facilmente diagnosticada pela determinação da eliminação urinária de HIAA, que é o principal metabólito da 5-HT, 5-HIAA. Isso pode aumentar em 20 vezes quando a doença está ativa e em progressão mesmo quando o tumor é assintomático. Os antagonistas 5-HT₂, como a **cipro-heptadina**, são eficazes no controle de alguns desses sintomas da síndrome carcinoide. Uma abordagem terapêutica complementar passa por utilizar **octreotida** (um agonista de ação prolongada dos receptores da somatostatina) que suprime a secreção hormonal no sistema neuroendócrino, incluindo das células carcinoides ([Cap. 33](#)).

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar ([Cap. 22](#)) é uma doença extremamente grave, caracterizada pelo progressivo remodelamento da árvore vascular pulmonar. Essa condição leva inevitavelmente ao aumento da pressão arterial pulmonar que, se não tratado (sendo esse tratamento difícil), acarreta insuficiência cardíaca direita e morte. A participação da 5-HT nessa patologia foi sugerida a partir da constatação de que ao menos uma das formas dessa condição é precipitada pelo uso de inibidores do apetite (p. ex., **dexfenfluramina** e **fenfluramina**), que antigamente eram bastante prescritos como auxiliares de “perda de peso” ou “emagrecimento”. Esses fármacos aparentemente bloqueavam o SERT. Como a 5-HT promove crescimento e proliferação de células da musculatura lisa arterial pulmonar, além de produzir efeito de vasoconstrição nesse leito vascular, sua participação na hipertensão pulmonar foi considerada uma hipótese razoável.

Embora essa hipótese tenha sofrido várias mudanças de relevo, a hipertensão pulmonar ainda é considerada uma doença em que a 5-HT desempenha um papel importante e que, por essa razão, pode se tornar num alvo no desenvolvimento de novos fármacos. O leitor que tiver interesse pode encontrar em [MacLean & Dempsie \(2010\)](#) uma descrição acessível do pensamento atual nesta área e também no [Capítulo 22](#), no qual este tópico também é abordado.

Referências e leitura complementar

5-Hidroxitriptamina

Agosti, R. M. 5HT_{1F}- and 5HT₇-receptor agonists for the treatment of migraines. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2007; 6:235–237. *(Descreve pesquisas no campo do tratamento da enxaqueca com agonistas dirigidos aos receptores de 5-HT recém-clonados)*

Barnes, N. M., Sharp, T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999; 38:1083–1152. *(Revisão geral útil, concentrada no SNC)*

Beattie, D. T., Smith, J. A. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2008; 377:181–203. *(Revisão bastante abrangente sobre um tópico complexo. Leitura fácil)*

Bonasera, S. J., Tecott, L. H. Mouse models of serotonin receptor function: towards a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol. Ther.* 2000; 88:133–142. *(Revisão de estudos sobre camundongos transgênicos deficientes de receptores 5-HT₁ ou 5-HT₂; mostra como pode ser difícil interpretar experimentos desse tipo)*

Branchek, T. A., Blackburn, T. P. 5-HT₆ receptors as emerging targets for drug discovery. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000; 40:319–334. *(Enfatiza futuras oportunidades terapêuticas)*

Gershon, M. D. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20(Suppl. 7):3–14.

Kroeze, W. K., Kristiansen, K., Roth, B. L. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002; 2:507–528.

Spiller, R. Serotonergic agents and the irritable bowel syndrome: what goes wrong? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8:709–714. *(Trata-se de uma consideração bastante interessante acerca do desenvolvimento – e retirada – de antagonistas de 5-HT_{3/4} na síndrome do intestino irritável, e traz uma discussão sobre o papel dos polimorfismos do SERT na doença. Ilustra o tipo de problemas encontrados quando se tenta desenvolver fármacos úteis que atuem nos receptores da 5-HT)*

Enxaqueca e outras patologias

Charles, A. The evolution of a migraine attack – a review of recent evidence. *Headache*. 2013; 53:413–419. *(Uma descrição excelente e de fácil leitura do pensamento atual sobre as causas da enxaqueca)*

Creutzfeld, W., Stockmann, F. Carcinoids and carcinoid syndrome. *Am. J. Med.* 1987; 82(Suppl. 58):4–16.

Dahlof, C. G., Rapoport, A. M., Sheftell, F. D., Lines, C. R. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Clin. Ther.* 1999; 21:1823–1836.

Eadie, M. J. The pathogenesis of migraine – 17th to early 20th century understandings. *J. Clin. Neurosci.* 2005; 12:383–388. *(Texto fascinante sobre o desenvolvimento histórico das teorias das causas da enxaqueca. É recomendado para os interessados em história da Medicina)*

Ebersberger, A., Schaible, H.-G., Averbeck, B., et al. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann. Neurol.* 2001; 49:7–13. *(Os pesquisadores concluíram que não há conexão alguma – a depressão alastrante não produz inflamação nem afeta os neurônios sensitivos)*

Farinelli, I., Missori, S., Martelletti, P. Proinflammatory mediators and migraine pathogenesis: moving towards CGRP as a target for a novel therapeutic class. *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8:1347–1354.

Goadsby, P. J. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4:741–750. (Revisão útil sobre as causas e tipos de tratamento da enxaqueca)

Lauritzen, M., Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta. Neurol. Scand.* 1987;(Suppl. 113):1–40. (Revisão de medidas clínicas do fluxo sanguíneo cerebral na enxaqueca, que retomam as hipóteses iniciais)

Maclean, M. R., Dempsey, Y. The serotonin hypothesis of pulmonary hypertension revisited. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 661:309–322. (Uma descrição das provas que apoiam um papel do 5-HT na hipertensão pulmonar por um dos líderes nesta área)

Tfelt-Hansen, P. Clinical pharmacology of current and future drugs for the acute treatment of migraine: a review and an update. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2012; 7:66–72. (Uma boa descrição dos fármacos anti-enxaqueca incluindo as últimas notícias sobre o assunto. Recomendado)

Thomsen, L. L. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia.* 1997; 17:873–895. (Revisita à antiga teoria vascular da enxaqueca à luz dos avanços recentes no campo do óxido nítrico)

Villalon, C. M., Centurion, D., Valdivia, L. F., et al. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2003; 1:71–84.

Waeber, C., Moskowitz, M. A. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology.* 2005; 64:S9–S15. (Revisão útil sobre a hipótese “inflamatória” da enxaqueca)

Livros

Sjoerdsma, A. G. Starting with serotonin: how a high-rolling father of drug discovery repeatedly beat the odds. *Improbable Books, Silver Spring, MD.* 2008. (Biografia de um notável farmacologista escrita por sua filha. Revisada com bastante competência)

¹Em inglês, *migraine*, palavra que parece ser de origem francesa e provavelmente é uma corruptela de *hemicrania*, que é o nome da doença em latim.

Purinas

Considerações gerais

Para além do seu papel na economia energética da célula, os nucleosídeos e nucleotídeos de purinas funcionam como mediadores químicos extracelulares que desempenham ampla gama de funções. Neste capítulo, descrevem-se os mecanismos responsáveis por sua síntese e liberação, os fármacos que afetam a sinalização purinérgica e os receptores que transduzem esses efeitos.

Introdução

Os nucleosídeos (especialmente a adenosina) e os nucleotídeos (especialmente ADP e ATP) já devem ser familiares devido ao seu papel crucial na síntese de DNA/RNA e metabolismo energético, mas pode ser surpreendente saber que eles também funcionam extracelularmente como moléculas de sinalização que produzem ampla gama de efeitos farmacológicos não relacionados.

A observação, em 1929, que a adenosina injetada em animais anestesiados causava bradicardia, hipotensão, vasodilatação e inibição dos movimentos intestinais, despertou o interesse atual nas purinas. No entanto, as verdadeiras origens do campo podem ser rastreadas às observações cruciais de Burnstock *et al.*, em 1970, que forneceram forte evidência que o ATP é um neurotransmissor (Cap. 2). Após um período, durante o qual esta ideia radical foi tratada com ceticismo, tornou-se claro que o sistema de sinalização “purinérgico” não é apenas de origem evolutiva remota, mas também participa em diversos mecanismos fisiológicos de controle, incluindo a regulação do fluxo coronariano e da função miocárdica (Caps. 21 e 22), agregação plaquetária e respostas imunológicas (Caps. 17 e 24), assim como na neurotransmissão, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico (Caps. 12 e 39).

A total complexidade dos sistemas purinérgicos de controle e sua importância em diversos mecanismos fisiopatológicos começam a se revelar somente agora, e a relevância terapêutica dos diversos subtipos de receptores ainda está a ser desvendada. Consequentemente, existe um interesse crescente na farmacologia das purinas e na perspectiva do desenvolvimento de fármacos “purinérgicos” para tratamento da dor e de diversos distúrbios, particularmente os de origem trombótica e respiratória. Apesar de não haver dúvida de que esses fármacos ganharão uma importância cada vez maior, pelo fato de o panorama geral ainda estar longe do término, nossa discussão terá como foco apenas algumas áreas proeminentes.

A [Figura 16.1](#) resume os mecanismos pelos quais as purinas são armazenadas, liberadas e interconvertidas, e os principais tipos de receptores em que elas atuam.

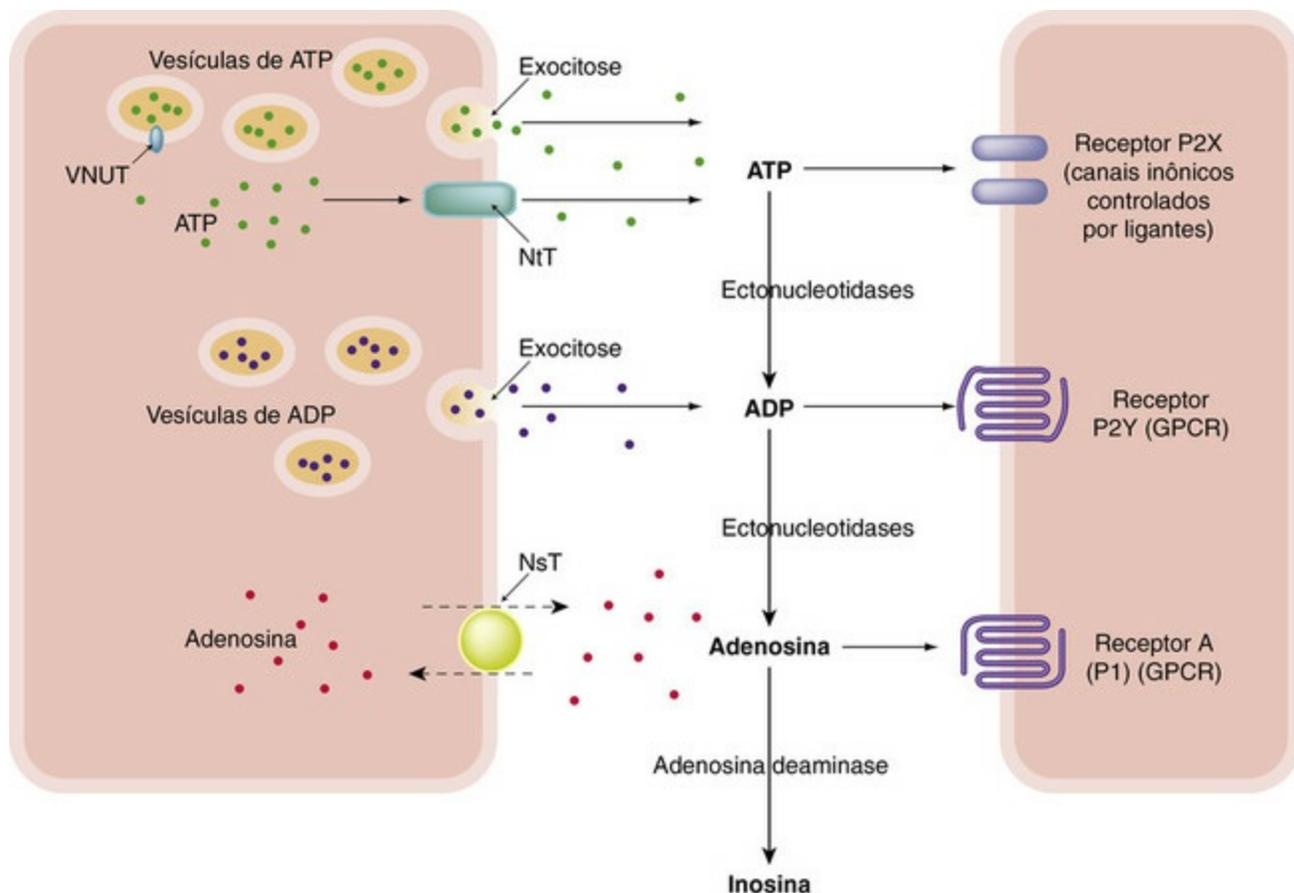


FIG. 16.1 Purinas como mediadores.

O ATP (e, nas plaquetas, o ADP) pode estar presente no citosol das células (e liberado após lesão celular) ou concentrado em vesículas pelo transportador de nucleotídeos vesiculares (VNUT). Os nucleotídeos podem ser liberados por exocitose ou através de canais de membrana ou transportadores (NtT). Uma vez liberado, o ATP pode ser convertido a ADP e a adenosina, por ação das ectonucleotidases. A adenosina está presente no citosol de todas as células, e é capturada e liberada por transportador(es) de membrana específico(s) (NsT). A adenosina pode ser hidrolisada para inosina pela enzima adenosina deaminase. O ATP atua através dos receptores P2X (canais iônicos controlados pelo ligante) e também dos receptores P2Y (GPCRs), o principal alvo para o ADP. A adenosina atua nos receptores A (também denominados receptores P1), que também são GPCRs. O [Capítulo 4](#) contém mais detalhes sobre a exocitose e outros mecanismos secretores.

Receptores purinérgicos

As purinas exercem seus efeitos biológicos por meio de três famílias de receptores. A [Tabela 16.1](#) lista os receptores e resume o que é conhecido atualmente a respeito de seus sistemas de sinalização, seus ligantes endógenos e antagonistas de interesse farmacológico. No entanto, deve ser notado que a ação de fármacos e ligantes nos receptores purinérgicos pode ser confusa. Tal fato ocorre, em parte, porque os nucleotídeos são rapidamente degradados por ectoenzimas, mas também existe evidência de interconversão pela troca de fosfato. Assim, o ATP pode produzir efeitos em todas as três subclasses de receptores, dependendo da extensão de sua conversão

enzimática a ADP, AMP e adenosina.

Tabela 16.1**Receptores purinérgicos**

Subtipo de receptor	Mecanismo	Principais ligantes endógenos	Observações
Adenosina (também denominada P ₁)			
A ₁	Acoplado à proteína G (G _{i/o})) Diminui AMPc	Adenosina (alta afinidade)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
A _{2A}	Acoplado à proteína G (G _s)) Aumenta AMPc		
A _{2B}	Acoplado à proteína G (G _s)) Aumenta AMPc	Adenosina (baixa afinidade)	
A ₃	Acoplado à proteína G (G _{i/o})) Diminui AMPc		
P2Y “metabotrópico” ^a			
P2Y ₁	Acoplado à proteína G (principalmente G _{q/11}). Ativa PLCβ, mobiliza Ca ²⁺ Às vezes, altera AMPc	ATP (antagonista ou agonista parcial) ADP (agonista)	Suramina (antagonista)
P2Y ₂		UTP e ATP	Suramina (antagonista)
P2Y ₄		ATP, GTP e UTP (agonistas parciais)	Pirimidinoceptor
P2Y ₆		UDP	Pirimidinoceptor
P2Y ₁₁		ATP > ADP	Suramina (antagonista)
P2Y ₁₂	Acoplado à proteína G (principalmente G _{i/o})) Reduz AMPc	ADP > ATP	Receptor de ADP em plaquetas. Clopidigrel, prasugrel e ticagrelor (antagonistas potentes)
P2Y ₁₃		ADP	Suramina, PPADS
P2Y ₁₄		UDP-glicose	UDP
P2X “ionotrópico”			
P2X ₁ P2X ₂ P2X ₃ P2X ₄ P2X ₅ P2X ₆ P2X ₇	Canais iônicos controlados pelo receptor, seletivos para cátions	ATP	Suramina (antagonista)

^aEstão listados apenas receptores humanos funcionais. Os números ausentes nas sequências indicam que estes receptores foram clonados, mas seus ligantes ainda não foram identificados. Uma família de receptores relacionados que liga AMPc extracelular (CAR_{1,4}) foi omitida, visto que pouco se conhece a respeito de sua biologia. PPADS: piridoxal-fosfato-6-azofenil-2',4'-dissulfonato.

As três principais famílias de receptores de purinas são:

- Receptores de adenosina (A_{1} , A_{2A} , A_{2B} e A_{3}), anteriormente conhecidos como receptores P1. Estes são receptores acoplados à proteína G que atuam através da adenilato ciclase/AMPC, ou por efeitos diretos nos canais de Ca^{2+} e K^{+} , como descrito no [Capítulo 3](#).
- Receptores metabotrópicos P2Y ($P2Y_{1-14}$), que são receptores acoplados à proteína G que utilizam ativação pela fosfolipase C ou por AMPC como seu sistema de sinalização ([Cap. 3](#)); eles respondem a diversos nucleotídeos de adenina, geralmente preferindo ATP ao ADP ou AMP. Alguns também reconhecem pirimidinas, como o UTP.
- Receptores ionotrópicos P2X ($P2X_{1-7}$), que são canais catiônicos multiméricos (em muitos casos, heteroméricos) regulados por ATP.

Os subtipos de cada família são distinguidos com base em sua estrutura molecular, assim como pela sua seletividade por agonistas e antagonistas. O grupo P2Y é particularmente problemático: diversos receptores foram clonados com base na homologia com outros membros da família, mas seus ligantes ainda não foram identificados (em outras palavras, são “receptores órfãos”). Adicionalmente, uma vez que alguns membros deste grupo também reconhecem pirimidinas, tais como UTP e UDP, assim como purinas, algumas vezes são classificados como pirimidinoceptores. No entanto, atualmente, pouco se conhece a respeito do papel das pirimidinas na sinalização celular.

Com exceção da adenosina, **cafeína** e **teofilina**, que atuam nos receptores da adenosina, e antagonistas como o **clopidogrel**, **prasugrel** e **ticagrelor**, que atuam nos receptores $P2Y_{12}$ plaquetários, até agora existem poucos agentes terapêuticos que atuem nos receptores purinérgicos. Portanto, nossa discussão ficará restrita a alguns aspectos proeminentes e interessantes da farmacologia purinérgica; a lista de artigos sugeridos para leitura fornece mais informações.



Purinas como mediadores

- A *adenosina* atua através de receptores A_{1} , A_{2A} , A_{2B} e A_{3} acoplados à proteína G, vinculados à inibição ou estimulação da adenilato ciclase. Os receptores de adenosina são bloqueados por metilxantinas, tais como a **cafeína** e a **teofilina**.
 - A *adenosina* afeta muitas células e tecidos, incluindo o músculo liso e as células nervosas. Ela não é um transmissor convencional, mas pode ser importante como um hormônio local e “modulador homeostático”
 - Locais de ação importantes incluem o coração e os pulmões. A **adenosina** tem ação muito curta, sendo às vezes usada pelos seus efeitos antiarrítmicos
 - O *ADP* atua através da família de receptores “metabotrópicos” acoplados à proteína G, $P2Y_{1-14}$. Esses receptores vinculam-se a AMPC ou PLC β
 - Locais de ação importantes incluem as plaquetas, em que o ADP liberado dos grânulos promove sua agregação por atuar no receptor $P2Y_{12}$. Este efeito é antagonizado pelos fármacos **clopidogrel**, **prasugrel** e **ticagrelor**.
- O *ATP* é armazenado em vesículas e liberado por excitação ou através de canais membranares. O ATP citoplasmático pode ser liberado quando ocorre lesão celular. Ele também funciona como um mediador intracelular, inibindo a abertura de canais

de potássio de membrana.

- O ATP atua nos receptores P2X; estes são canais iônicos controlados por ligantes. Ele também pode atuar nos receptores P2Y
- A **suramina** bloqueia as ações do ATP na maioria dos receptores
- Locais de ação importantes do ATP incluem o SNC, vias periféricas e centrais e células inflamatórias
- O ATP é rapidamente convertido em ADP e adenosina quando liberado, gerando produtos que podem atuar em outros receptores purinérgicos.

Adenosina como mediador

A mais simples das purinas, a adenosina, é encontrada em líquidos biológicos por todo o organismo. Ela existe livre no citosol de todas as células e é transportada para dentro (transporte ativo contra o gradiente de concentração) e para fora principalmente por um transportador de membrana (do qual existem vários tipos). Pouco se sabe a respeito de como esse processo é controlado, mas as concentrações extracelulares são geralmente bastante baixas quando comparadas aos níveis intracelulares. A adenosina nos tecidos deriva em parte desta fonte intracelular e em parte da hidrólise extracelular do ATP ou ADP liberados (Fig. 16.1). Fármacos como o **dipirid** bloqueiam o transportador indiretamente, aumentando conseqüentemente a concentração de adenosina extracelular. A adenosina pode ser inativada pela *adenosina deaminase*, produzindo *inosina*, fornecendo outro nível de controle desta molécula biologicamente ativa, e outro potencial alvo farmacológico.

Virtualmente, todas as células expressam um ou mais receptores de adenosina; assim, a adenosina produz muitos efeitos farmacológicos, tanto no SNC quanto na periferia. Com base na sua capacidade de minimizar as necessidades metabólicas das células, uma de suas funções pode ser a de um agente protetor “agudo”, que é liberado imediatamente quando a integridade do tecido é ameaçada (p. ex., por isquemia coronariana ou cerebral; Caps. 21 e 40). Sob condições menos extremas, as variações na liberação de adenosina podem ter um papel no controle do fluxo sanguíneo e (por meio de efeitos nos corpos carotídeos) na respiração, ajustando-as às necessidades metabólicas dos tecidos.

Adenosina e o sistema cardiovascular

A adenosina inibe a condução cardíaca e é provável que todos os quatro receptores de adenosina estejam envolvidos nesse efeito. Devido a essa ação, a adenosina pode ser aplicada terapêuticamente, sendo administrada na forma de injeção intravenosa *in bolus* para interromper a taquicardia supraventricular (Cap. 21). Em virtude da curta duração da sua ação (ela é destruída ou capturada poucos segundos após administração intravenosa), é considerada mais segura que alternativas como os antagonistas β -adrenérgicos ou o **verapamil**. Foram descobertos análogos de duração mais prolongada, que também apresentam maior seletividade pelo receptor. A captura de adenosina é

bloqueada (e, assim, a sua ação é prolongada) pelo dipirid, um fármaco vasodilatador e antiplaquetário (Cap. 24).

Adenosina e asma

Os receptores de adenosina são encontrados em todos os tipos celulares envolvidos na asma (Cap. 28), e sua farmacologia geral é complexa. Por exemplo, a ativação do subtipo A_{2A} exerce um papel amplamente protetor e anti-inflamatório; contudo, ao atuar através do receptor A_{1r} , a adenosina promove a liberação de mediadores dos mastócitos e causa aumento da secreção de muco, broncoconstrição e ativação leucocitária. As metilxantinas, especialmente os análogos da teofilina (Cap. 28), são antagonistas dos receptores da adenosina. A teofilina tem sido utilizada no tratamento da asma, e parte de sua atividade benéfica pode ser atribuída ao seu antagonismo do receptor A_{1r} ; no entanto, as metilxantinas também aumentam o AMPc através da inibição da fosfodiesterase, o que subscreve algumas das suas ações farmacológicas independentemente do antagonismo do receptor de adenosina. Postula-se que determinados derivados de teofilina apresentam maior seletividade para os receptores de adenosina que para a fosfodiesterase.

A ativação do receptor A_{2B} também promove liberação de mediadores dos mastócitos, enquanto o papel do receptor A_3 ainda não foi completamente elucidado. Portanto, dados recentes sugerem que um antagonista dos receptores A_1 e A_{2B} ou um agonista dos receptores A_{2A} representariam um avanço terapêutico significativo (Brown *et al.*, 2008; Burnstock *et al.*, 2012).

Adenosina no SNC

Atuando através de receptores A_1 e A_{2A} , a adenosina apresenta um efeito inibitório sobre muitos neurônios do SNC, e a estimulação experimentada após o consumo de metilxantinas como a **cafeína** (Cap. 48) ocorre em parte como resultado do bloqueio desta ação.

ADP como mediador

O ADP é geralmente armazenado em vesículas nas células. Ele exerce os seus efeitos biológicos diretos predominantemente através de receptores da família P2Y; no entanto, após a sua liberação, pode ser convertido em adenosina por ectonucleotidases, das quais existem diversos tipos diferentes.

ADP e plaquetas

As vesículas secretórias das plaquetas sanguíneas armazenam tanto ATP quanto ADP em concentrações elevadas, e liberam-nos quando as plaquetas são ativadas (Cap. 24). Um

dos muitos efeitos do ADP é promover a agregação plaquetária; assim, esse sistema fornece um *feedback* positivo – um mecanismo importante para o controle desse processo. O receptor envolvido é o P2Y₁₂. Clopidogrel, prasugrel e ticagrelor são antagonistas de receptores P2Y₁₂ e agentes terapêuticos importantes na prevenção de distúrbios tromboembólicos arteriais (Cap. 24).

ATP como mediador

O ATP exerce sua ação principalmente através de receptores P2X. O domínio extracelular destes receptores multiméricos pode ligar três moléculas de ATP. Quando ativado, o receptor controla a abertura dos canais iônicos cátion-seletivos que promovem o avanço da sinalização intracelular. Algumas outras ações do ATP em mamíferos são mediadas através dos receptores P2Y. A **suramina** (um fármaco originalmente desenvolvido para o tratamento de infecções por tripanossomas) e o composto experimental PPADS (piridoxal-fosfato-6-azofenil-2',4'-dissulfonato) antagonizam o ATP e apresentam atividade inibitória de amplo espectro na maioria dos receptores P2X. A sumarina, adicionalmente, pode antagonizar os receptores P2Y.

O ATP está presente em todas as células em concentrações milimolares e é liberado se existir dano celular (p. ex., por isquemia). O mecanismo de liberação pode ser através de exocitose de vesículas contendo ATP ou através de canais de *panexina* e *conexina* na membrana celular. Adicionalmente, as células moribundas podem liberar ATP, que pode servir como um “sinal de perigo” que alerta as células imunes para potencial lesão dos tecidos (Cap. 6).

O ATP liberado das células é rapidamente desfosforilado por diversas nucleotidasas tecido-específicas, produzindo ADP e adenosina (Fig. 16.1), e ambos produzem efeitos mediados por receptores adicionais. O papel do ATP intracelular na regulação dos canais de potássio de membrana para controle do músculo liso vascular (Cap. 22) e secreção de insulina (Cap. 31) é bem distinto de sua função como transmissor.

ATP como neurotransmissor

A ideia de que um metabólito comum como o ATP pudesse ser um membro da elite dos neurotransmissores teve resistência durante muito tempo, mas atualmente está bem estabelecida. O ATP é um transmissor na periferia, tanto como mediador primário quanto como um cotransmissor nos terminais nervosos noradrenérgicos. Os subtipos de receptores predominantemente expressos em neurônios são o P2X₂, P2X₄ e P2X₆. O receptor P2X₁ predomina no músculo liso.

O ATP está contido em vesículas sinápticas tanto dos neurônios adrenérgicos quanto dos colinérgicos, e é responsável por muitos dos efeitos produzidos pela estimulação dos nervos autonômicos que não são causados pela acetilcolina ou pela norepinefrina (Cap. 12). Esses efeitos incluem o relaxamento do músculo liso intestinal evocado pela estimulação simpática, e a contração da bexiga produzida pelos nervos parassimpáticos. Burnstock *et al.* demonstraram que o ATP é liberado durante a estimulação do nervo de

modo dependente de Ca^{2+} , e que o ATP exógeno geralmente mimetiza os efeitos da estimulação de diversas preparações. O ATP pode funcionar como um transmissor convencional “rápido” no SNC e em gânglios autônomos, ou como um transmissor pré-sináptico inibitório.

A adenosina, produzida após hidrólise de ATP, exerce efeitos inibitórios pré-sinápticos na liberação de transmissores excitatórios no SNC e na periferia.

ATP na nocicepção

O ATP causa dor quando injetado por via subcutânea (por exemplo), em resultado da ativação dos receptores heteroméricos P2X_2 e/ou P2X_3 nos neurônios aferentes envolvidos na transdução da nocicepção (Cap. 42). A dor pode ser bloqueada pelo ácido acetilsalicílico (Cap. 26), o que sugere o envolvimento de prostaglandinas. Atualmente, verifica-se uma explosão de interesse no papel potencial dos receptores purinérgicos (principalmente P2Y e P2X) em vários aspectos da transmissão da dor nociceptiva e, em particular, ao desenvolvimento da dor neuropática, que é difícil de tratar (Cap. 42). Curiosamente, os receptores purinérgicos são encontrados não apenas nos neurônios, mas também nas células da glia, sugerindo um papel para essas células de “suporte” na modulação da cadeia de transmissão nociceptiva. Foi sugerido que ambos os tipos de receptores poderão ser alvos úteis para fármacos analgésicos e contra a enxaqueca (Tsuda *et al.*, 2012; Magni & Ceruti, 2013).

Curiosamente, talvez, os mesmos receptores parecem estar envolvidos na percepção do sabor pela língua.

ATP na inflamação

O ATP é liberado de células estimuladas, lesadas ou moribundas, e os receptores P2X estão amplamente distribuídos nas células do sistema imunológico; os receptores P2Y nem tanto. Atuando por meio desses receptores, o ATP pode regular a quimiotaxia dos fagócitos e neutrófilos e provocar a liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios a partir dos macrófagos e mastócitos. Camundongos com deleção do receptor P2X_7 apresentam capacidade reduzida de desenvolver inflamação crônica. A sinalização purinérgica também desempenha papel importante na sinalização das células T.

A adenosina pode também exercer efeitos anti-inflamatórios, e o **metotrexato**, um fármaco anti-inflamatório útil (Cap. 26), pode dever algumas das suas ações à liberação de adenosina. Junger (2011) oferece boa avaliação do papel da sinalização autócrina no sistema imunológico.

Perspectivas futuras

Embora, atualmente, existam apenas alguns fármacos que atuam através de receptores purinérgicos, a área como um todo é promissora para futura exploração terapêutica.

Outras áreas patológicas não mencionadas anteriormente que parecem particularmente promissoras nesta área são os distúrbios gastrointestinais (Burnstock, 2008; Antonioli *et al.*, 2013) e regulação do remodelamento ósseo (Gartland *et al.*, 2012).

Referências e leitura complementar

(Advertência: a nomenclatura destes receptores foi alterada diversas vezes, o que pode dificultar a leitura de artigos mais antigos. Para a última versão da nomenclatura, recorrer sempre a www.guidetopharmacology.org/)

Antonioli, L., Colucci, R., Pellegrini, C., et al. The role of purinergic pathways in the pathophysiology of gut diseases: pharmacological modulation and potential therapeutic applications. *Pharmacol. Ther.* 2013; 139:157–188. (*Levantamento muito abrangente da distribuição e função dos receptores purinérgicos no intestino e sua relevância para a função fisiológica normal e doença*)

Brown, R. A., Spina, D., Page, C. P. Adenosine receptors and asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(Suppl. 1):S446–S456. (*Revisão excelente da farmacologia da adenosina no pulmão. Muito acessível*)

Brundege, J. M., Dunwiddie, T. V. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv. Pharmacol.* 1997; 39:353–391. (*Bom artigo de revisão*)

Burnstock, G. Purinergic P2 receptors as targets for novel analgesics. *Pharmacol. Ther.* 2006; 110:433–454. (*Este artigo e as revisões seguintes do mesmo autor abrangem vários aspectos da sinalização purinérgica e suas aplicações terapêuticas*)

Burnstock, G. Purinergic receptors as future targets for treatment of functional GI disorders. *Gut.* 2008; 57:1193–1194.

Burnstock, G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. *Bioessays.* 2012; 34:218–225. (*Avaliação interessante de todo o campo da sinalização purinérgica, escrita pelo cientista verdadeiramente pioneiro no campo. Fácil de ler e informativa*)

Burnstock, G., Brouns, I., Adriaensen, D., Timmermans, J. P. Purinergic signalling in the airways. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64:834–868. (*Uma revisão substancial e confiável para aqueles que querem aprofundar esta área de farmacologia purinérgica*)

Cunha, R. A. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem. Int.* 2001; 38:107–125. (*Revisão especulativa sobre as funções da adenosina no sistema nervoso*)

Gartland, A., Orriss, I. R., Rumney, R. M., Bond, A. P., Arnett, T., Gallagher, J. A. Purinergic signalling in osteoblasts. *Front. Biosci.* 2012; 17:16–29.

Junger, W. G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11:201–212. (*Uma revisão global excelente, e bem ilustrada, do papel do sistema purinérgico nas células imunes. Foca-se nas células T e na sinalização autócrina dos neutrófilos. Leitura recomendada*)

Khakh, B. S., North, R. A. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. *Nature.* 2006; 442:527–532. (*Revisão excelente e fácil de ler sobre os receptores P2X. Recomendada*)

Magni, G., Ceruti, S. P2Y purinergic receptors: new targets for analgesic and antimigraine drugs. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 85:466–477. (*Revisão muito completa do potencial para novos analgésicos que atuam nestes receptores. Diagramas úteis e informação estrutural sobre agonistas do receptor P2Y*)

Surprenant, A., North, R. A. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71:333–359. (Revisão abrangente da biologia dos receptores P2X, para os interessados em acompanhar a vanguarda do conhecimento)

Tsuda, M., Tozaki-Saitoh, H., Inoue, K. Purinergic system, microglia and neuropathic pain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12:74–79. (Uma revisão curta do papel do sistema purinérgico na micróglia e suas implicações para a patogênese e tratamento da dor neuropática)

Hormônios locais 1: histaminas e lipídeos biologicamente ativos

Considerações gerais

No [Capítulo 6](#) discutimos os mediadores celulares do hospedeiro bem como o papel crucial desempenhado por reguladores químicos solúveis na inflamação. Neste capítulo e no próximo, vamos abordar com mais detalhes essas substâncias. Começamos com alguns pequenos mediadores moleculares que, além de desempenharem um importante papel fisiológico, são também requisitados pelo hospedeiro quando necessário e, por isso, se tornam importantes para os fármacos com ação anti-inflamatória.

Introdução

O desenvolvimento da farmacologia como uma disciplina foi suportado pela descoberta de muitas substâncias biologicamente ativas. Inicialmente, muitos chamaram atenção como “fatores” que induziam a contração (ou relaxamento) atípica do músculo liso, que surgiam no sangue ou em tecidos durante determinados eventos fisiológicos ou patológicos. Por vezes, esses fatores eram identificados relativamente depressa, mas outros demoraram anos e o desenvolvimento de determinada área estava frequentemente vinculado ao desenvolvimento da metodologia analítica utilizada em cada caso. Por exemplo, a 5-HT ([Cap. 15](#)) e a histamina, que são compostos bastante simples, foram identificadas pouco tempo depois de suas propriedades biológicas terem sido apresentadas. Por outro lado, a explicação estrutural das prostaglandinas, um pouco mais complexas, inicialmente descobertas nos anos 1930, tiveram que esperar cerca de 30 anos pelo desenvolvimento do espectrômetro de massa. Os peptídeos e as proteínas levaram ainda mais tempo a serem explicadas. A substância P (11 aminoácidos) também foi descoberta nos anos 1930, mas não foi classificada até 1970 quando foram desenvolvidas as técnicas de sequenciação de peptídeos. Nos anos 1980, a biologia molecular evoluiu com muito os conhecimentos analíticos. A endotelina (21 resíduos), por exemplo, foi descoberta e completamente classificada, sintetizada e clonada em cerca de um ano e toda a informação foi publicada num só artigo ([Yanagisawa et al., 1988](#)).

O que é um “mediador”?

Tal como os hormônios comuns, como a tiroxina (Cap. 34) ou a insulina (Cap. 31), o *hormônio local* é simplesmente um mensageiro químico que transporta informação de uma célula para a outra.¹ Hormônios como a tiroxina e a insulina são produzidos por uma única glândula endócrina, circulam através do sangue e, desse modo, podem afetar outros tecidos “alvo”. Em contrapartida, os hormônios locais são normalmente produzidos por células locais e operam no microambiente próximo. No entanto, a diferença não é clara. Por exemplo, um dos hormônios “clássicos”, o cortisol, é normalmente produzido pela glândula suprarrenal, mas também pode ser produzido e atuar localmente em alguns tecidos. Por outro lado, algumas citocinas (Cap. 18), normalmente descritas como hormônios locais, enquanto são produzidas localmente, podem circular através do sangue e produzir efeitos sistêmicos e também locais.

Quando, em resposta a um estímulo de qualquer espécie, um hormônio local produz um determinado efeito biológico (tal como a contração do músculo involuntário em resposta a um processo alérgico) é caracterizado como um *mediador* desta resposta. Tradicionalmente, um mediador putativo² teria de preencher certos critérios antes de receber certificação oficial. Nos anos 1930, Dale propôs um conjunto de 5 regras que estabeleciam as características dos mediadores e essas regras têm sido seguidas desde então. Originalmente criados como um teste para potenciais neurotransmissores, esses critérios não podem ser facilmente aplicados a mediadores de outras respostas, e foram modificados em várias ocasiões.

Atualmente, os critérios de classificação que definem uma substância como mediador são:

- que seja liberada de células locais em quantidade suficiente para produzir uma ação biológica nas células-alvo num período de tempo apropriado;
- que a aplicação de uma amostra autêntica do mediador reproduza o efeito biológico original;
- que a interferência com a síntese, liberação ou ação (p. ex., utilizando antagonistas dos receptores, inibidores de enzimas, técnicas “*knock down*” e “*knock out*”) neutralize ou module a resposta biológica original.

Histamina

Em um estudo clássico, Sir Henry Dale *et al.*, demonstraram que uma reação anafilática local (tipo I ou “reação de hipersensibilidade imediata” tal como a resposta à albumina do ovo em um animal já com hipersensibilidade à substância; Cap. 6) era causada por reações antígeno-anticorpo em tecidos hipersensíveis e descobriram que a histamina mimetizava esse efeito seja *in vitro* ou *in vivo*. Estudos posteriores confirmaram que a histamina está presente em tecidos e é liberada (em conjunto com outros mediadores) durante a anafilaxia.

Síntese e armazenamento da histamina

A histamina é uma amina básica formada a partir da histidina pela ação da histidina-

decarboxilase. Encontra-se na maioria dos tecidos, mas está presente em grandes concentrações em tecidos expostos ao exterior (pulmões, pele e trato intestinal). Ao nível celular, é encontrada principalmente nos mastócitos (aproximadamente 0,1-0,2 pmol/célula) e nos basófilos (0,01 pmol/célula), mas a histamina é encontrada em células não mastocitárias, como os histaminócitos no estômago e os neurônios histaminérgicos no cérebro (Cap. 39). Nos mastócitos e basófilos, a histamina encontra-se armazenada nos grânulos intracelulares formando um complexo com uma proteína ácida e uma heparina de alto peso molecular denominada macroheparina.

Liberação da histamina

A histamina é liberada pelos mastócitos por meio da exocitose durante reações alérgicas ou inflamatórias. Os estímulos incluem a interação dos componentes do complemento C3a e C5a (Cap. 6) com receptores específicos da superfície celular, e a combinação de antígeno com os anticorpos da imunoglobina IgE. Tal como em muitos processos secretores (Cap. 4), a liberação de histamina é iniciada por um aumento do cálcio citosólico $[Ca^{2+}]$. Vários fármacos elementares, como a morfina e a tubocurarina, liberam histamina tal como o **composto 48/80**, uma ferramenta experimental frequentemente utilizada na biologia dos mastócitos. Os agentes que aumentam a formação de AMPc (p. ex., agonistas adrenérgicos β ; Cap. 14) inibem a secreção de histamina. A reposição da histamina secretada pelos mastócitos e basófilos é um processo lento que pode demorar dias ou semanas, enquanto a renovação da histamina nos histaminócitos gástricos é muito rápida. A histamina é metabolizada pela histaminase e/ou pela enzima de metilação, imidazol *N*-metiltransferase.

Receptores da histamina

Foram identificados quatro tipos de receptores de histamina H_{1-4} . São todos receptores acoplados à proteína G que modulam o AMPc, associado a mecanismos de transdução de sinal. Foram detectadas variantes dos receptores H_3 e H_4 . Todos os quatro estão relacionados com a resposta inflamatória em determinada medida. Jutel *et al.* (2009) apresentaram dados sobre o papel da histamina na inflamação.

Os antagonistas dos receptores H_1 , H_2 e H_3 incluem mepiramina, cimetidina e tioperamida, respectivamente. Os agonistas de receptores histamínicos H_2 e H_3 são, respectivamente, a dimaprita e a metil-histamina. Os antagonistas de receptores H_1 são os anti-histamínicos principais utilizados no tratamento ou prevenção da inflamação (principalmente na inflamação alérgica como a febre dos fenos). Outros usos clínicos de subtipos de antagonistas podem ser encontrados nos Capítulos 28, 39 e 48. A farmacologia dos receptores H_4 é ainda menos desenvolvida.

Ações

Efeitos no músculo liso

A ação da histamina nos receptores H_1 contrai o músculo liso do íleo, dos brônquios, dos bronquíolos e do útero. O efeito no íleo dos humanos é menos acentuado do que nos porquinhos da índia (esse tecido é *de fato* usado como a preparação padrão nos bioensaios da histamina). A histamina reduz a falta de ar em uma primeira fase da bronquite asmática (Cap. 28 e Fig. 28.3).

Efeitos cardiovasculares

A histamina exerce um efeito vasodilatador e aumenta a permeabilidade das vênulas pós-capilares, através da ação nos receptores H_1 , sendo o efeito parcialmente dependente do endotélio em alguns leitos vasculares. Também aumenta a frequência cardíaca devido à ação dos receptores cardíacos H_2 .

Secreção gástrica

A histamina estimula a secreção do ácido gástrico pela ação nos receptores H_2 . Em termos clínicos, esta é a ação mais importante da histamina, pois está relacionada com a patogenia da doença ulcerosa péptica. Esse assunto é abordado com detalhes no Capítulo 30.

Efeitos na pele

Quando aplicada intradermicamente, a histamina provoca vermelhidão da pele acompanhada por um edema com um halo vermelho vivo. Isso replica a *resposta tripla* de Sir Thomas Lewis, há mais de 80 anos. A vermelhidão/rubor reflete a vasodilatação das arteríolas e esfíncteres pré-capilares, e o edema reflete o aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares. Esses efeitos são majoritariamente mediados através da ativação dos receptores H_1 . O halo é um reflexo axonal: a estimulação das terminações nervosas sensitivas causa impulsos nervosos através dos ramos comunicantes do mesmo nervo, liberando vasodilatadores como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP; Caps. 18 e 26). A histamina causa um prurido intenso se for injetada na pele ou aplicada topicamente, uma vez que estimula as terminações nervosas sensitivas através de um mecanismo dependente do receptor H_1 . Os antagonistas aplicados topicamente, uma vez que estimulam as terminações nervosas sensitivas através de um mecanismo dependente do receptor H_1 , são usados para controlar o prurido causado por reações alérgicas, picadas de insetos etc.

Apesar de a liberação de histamina ser manifestamente capaz de reproduzir muitos dos sinais e sintomas inflamatórios, os antagonistas H_1 não têm muita utilidade clínica na resposta *per se* à inflamação aguda, porque outros mediadores são mais importantes. A histamina é, no entanto, importante nas reações de hipersensibilidade Tipo I, como a rinite alérgica e a urticária. Outras ações significativas da histamina na inflamação incluem efeitos nas células B e T, que modulam a resposta imunológica adquirida (Jutel *et al.*, 2009).



Histamina

- A histamina é uma amina básica armazenada nos grânulos dos mastócitos e dos basófilos e segregada quando o C3a e o C5a interagem com receptores de superfície específicos ou quando antígenos interagem com anticorpos IgE.
 - A histamina produz efeitos ao atuar nos receptores H_1 , H_2 , H_3 e H_4 das células-alvo.
 - Os efeitos principais nos humanos são:
 - estimulação da secreção gástrica (H_2)
 - contração da maioria do músculo liso, exceto do sistema vascular (H_1)
 - estimulação cardíaca (H_2)
 - vasodilatação (H_1)
 - aumento da permeabilidade vascular (H_1).
- Ao ser injetada intradermicamente, a histamina causa a “resposta tripla”: *rubor/vermelhidão* (vasodilatação local), *edema* (aumento da permeabilidade das vénulas pós-capilares) e *halo* (a partir de um reflexo axonal nas terminações nervosas sensitivas que liberam um mediador peptídeo).
- As principais funções patofisiológicas da histamina são:
 - como estimulante da secreção ácida gástrica (tratada com antagonistas dos receptores H_2)
 - como mediador das reações de hipersensibilidade tipo I como a urticária e a febre dos fenos (tratado com antagonistas dos receptores H_1)
 - no SNC ([Cap. 39](#)).

O uso de antagonistas H_1 nessas e em outras situações é abordado no [Capítulo 26](#).

Eicosanoides

Considerações gerais

O termo *eicosanoide* refere-se a um grupo de mediadores produzidos a partir de ácidos graxos que não estão previamente armazenados nas células. Esses mediadores têm um papel no controle de muitos processos fisiológicos e estão entre os mediadores e moduladores mais importantes na reação inflamatória ([Figs. 17.1 e 17.2](#)) e são um alvo muito significativo para a ação farmacológica.

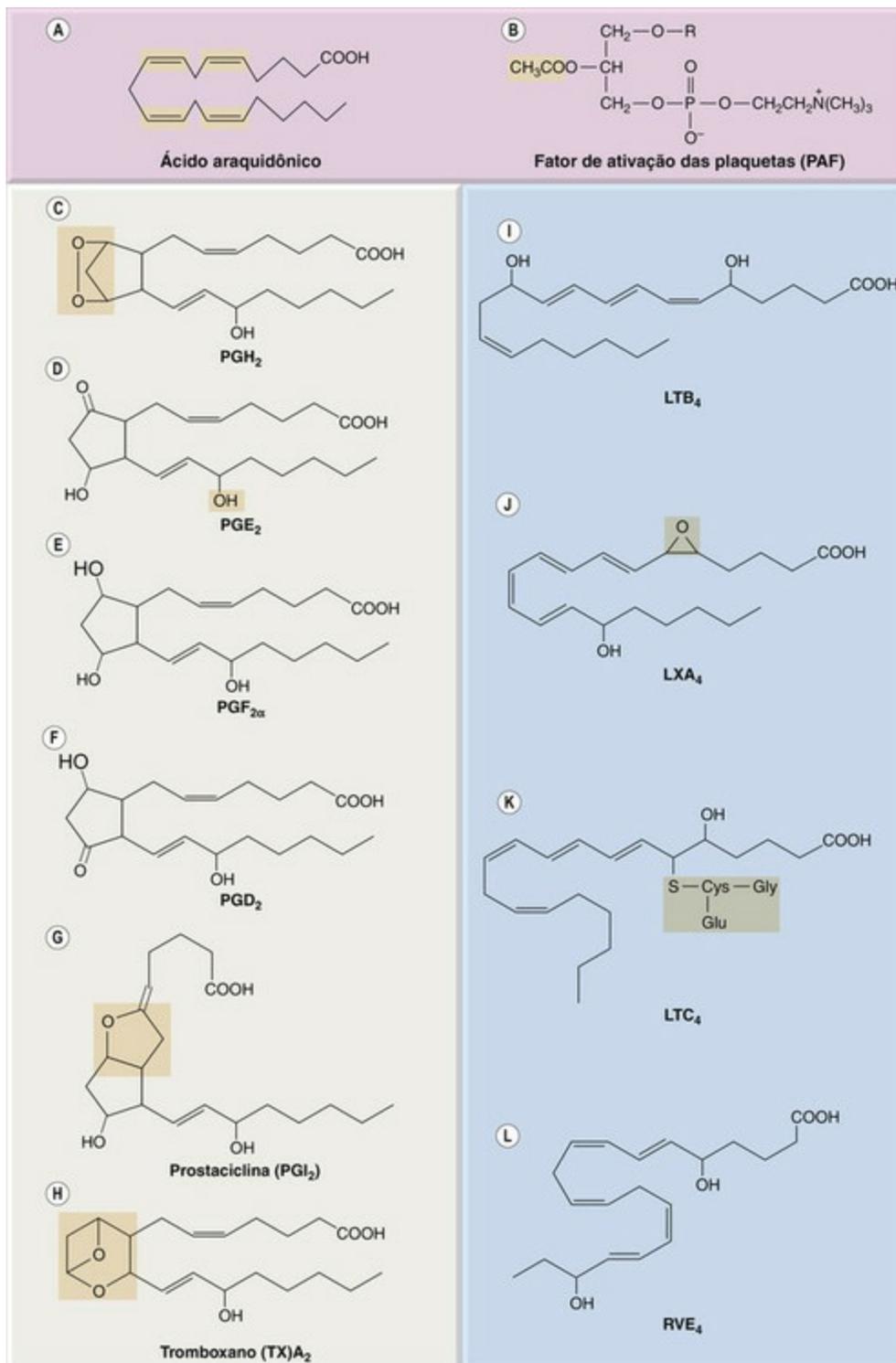


FIG. 17.1 Alguns dos mediadores lipídicos chave envolvidos na resposta da defesa do hospedeiro. **[A]** O ácido araquidônico, um importante precursor dos prostanóides, leucotrienos, lipoxinas e leucotrienos. Destaque para as ligações duplas conjugadas (retângulo cinza). **[B]** Fator de ativação das plaquetas (PAF): a localização do grupo acetilo no C2 está apresentada no retângulo cinza. R é um ácido graxo saturado com 6 ou 8 carbonos anexado por uma ligação éter à estrutura de carbono. **[C]** Prostaglandina PGH₂, um dos intermediários instáveis na síntese das prostaglandinas; destaque para a estrutura instável em anel que pode hidrolizar espontaneamente em fluidos biológicos (no retângulo cinza). **[D]** PGE₂, o grupo 15-hidroxil (no retângulo cinza) é crucial para as atividades biológicas das prostaglandinas e a sua remoção é o primeiro passo na sua inativação. **[E]** e **[F]** PGF_{2α} e PGD₂. **[G]** Prostaciclina (PGI₂); destaque para a estrutura instável em anel (retângulo cinza). **[H]** Tromboxanos (TX)A₂; destaque para a estrutura instável de oxanos (retângulo cinza). **[I]** Leucotrienos LTB₄. **[J]** Lipoxinas LXA₄; destaque para a estrutura instável e altamente reativa da estrutura em ponte do oxigênio (retângulo cinza). **[K]** Leucotrienos LTC₄; destaque para a parte do conjugado de glutatona (retângulo cinza). **[L]** Resolvinas Rv E₄.

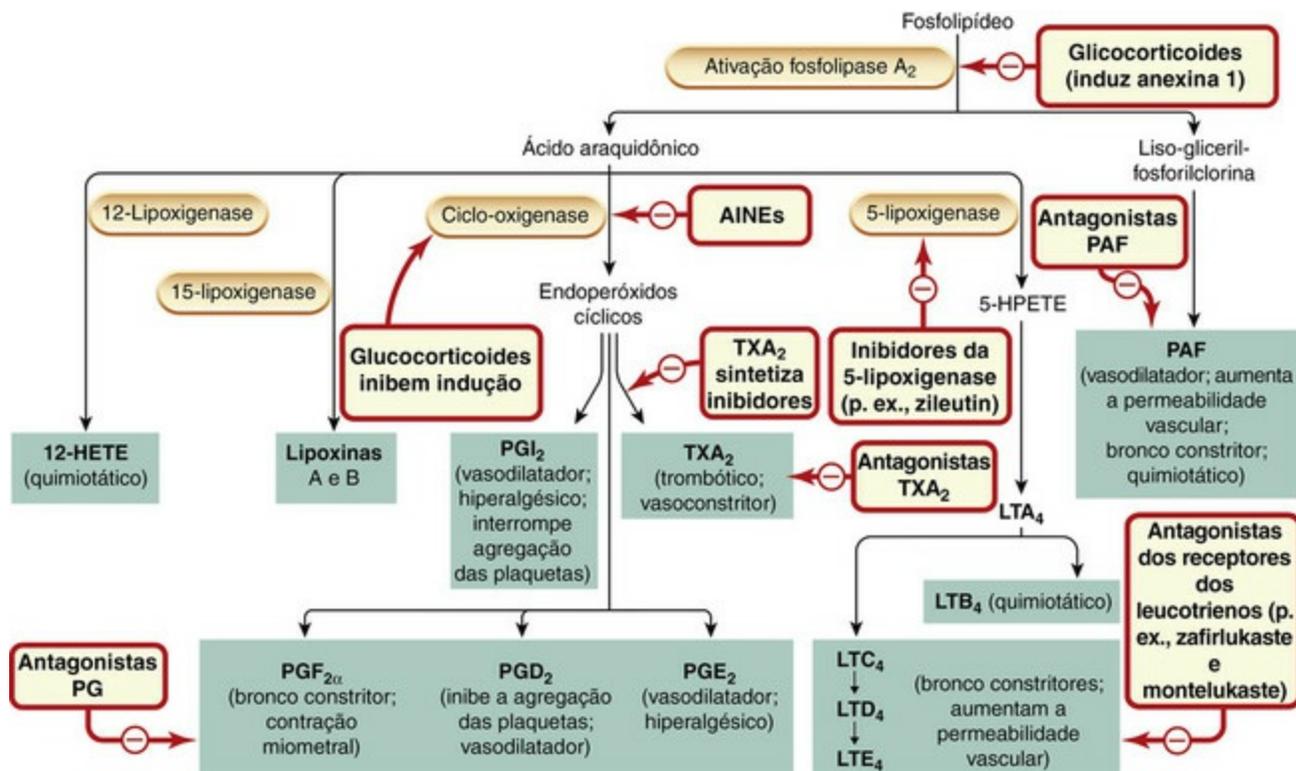


FIG. 17.2 Diagrama resumido dos mediadores inflamatórios derivados dos fosfolipídeos, com uma apresentação dos seus efeitos e dos locais de ação de fármacos anti-inflamatórios.

Os metabólitos do ácido araquidônico são eicosanoides. Os glucocorticoides inibem a transcrição do gene para ciclo-oxigenase 2, induzido nas células inflamatórias pelos mediadores inflamatórios.

Os efeitos da prostaglandina PGE_2 dependem de qual dos quatro receptores é ativado. HETE, ácido hidro eicosatetraenóico; HPETE, hidroperoxi eicosatetraenóico; LT, leucotrienos; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; PAF, fator de ativação das plaquetas; PGI_2 , prostaciclina; TX, tromboxanos.

Os primeiros sinais de interesse pelos eicosanoides surgiram nos anos 1930, depois de detectarem que o sêmen continha uma substância lipídica, aparentemente gerada pela próstata e que contraía o músculo liso uterino. Posteriormente, tornou-se claro que a *prostaglandina* (como veio a ser chamada³) não era uma substância única, mas todo um conjunto de compostos constituídos por ácidos graxos essenciais com 20 átomos de carbono e praticamente gerados por todas as células.

Estrutura e biossíntese

Nos mamíferos, o principal precursor dos eicosanoides é o ácido araquidônico (ácido 5, 8,11,14- cis eicosatetraenóico), um ácido graxo insaturado com 20 átomos de carbono e quatro ligações duplas (daí o prefixo *eicosa-*, que se refere aos 20 átomos de carbono e o prefixo *tetra-*enoic que se refere às quatro ligações duplas; ver Fig. 17.1). Na maior parte das células, o ácido araquidônico faz parte da reserva celular de fosfolipídeos e a concentração de ácido livre é baixa.

Os eicosanoides principais são as prostaglandinas, os *tromboxanos* e os *leucotrienos*, embora outros derivados do ácido araquidônico, como as *lipoxinas* e as *resolvinas*, tenham cada vez mais importância (o termo *prostanóide* será usado aqui para se referir tanto às

prostaglandinas quanto aos tromboxanos).

Na maior parte das vezes, a biossíntese dos eicosanoides é limitada pela liberação do ácido araquidônico intracelular, normalmente em um processo único catalizado pela enzima *fosfolipase A₂* (PLA₂; Fig. 17.2). Por vezes, é utilizado outro processo múltiplo que envolve as fosfolipases C ou D em conjunto com o diacilglicerol-fosfato. Existem outras isoformas de PLA₂, mas a mais importante é provavelmente a PLA₂ citosólica finamente regulada (cPLA₂). Essa enzima gera o ácido araquidônico e também o liso-gliceril-fosforilcolina (liso-PAF), precursor do *fator ativador de plaquetas* (FAP, ou *platelet activating factor* – PAF), outro mediador inflamatório (Figs. 17.1 e 17.2).

A PLA₂ citosólica é ativada pela fosforilação, que pode ser desencadeada por muitos estímulos tal como a ação da trombina nas plaquetas, do C5a nos neutrófilos, da bradicinina nos fibroblastos e nas reações antígeno-anticorpos nos mastócitos. Danos gerais nas células também acionam a ativação da cPLA₂. O ácido araquidônico livre é metabolizado separadamente (ou conjuntamente, por vezes) por vários sistemas, incluindo os seguintes:

- *Ciclo-oxigenases* (COX). Existem duas isoformas principais: COX-1 e COX-2. São enzimas significativamente homólogas, mas reguladas de forma diferente nas células. Combinam enzimaticamente substratos araquidônicos (e outros ácidos graxos insaturados) com oxigênio molecular para formar intermediários instáveis que podem, subsequentemente, ser transformados por outras enzimas em prostanoídes diferentes.
- *Lipo-oxigenases*. Vários subtipos, que trabalham frequentemente de forma sequencial, sintetizam leucotrienos, lipoxinas ou outros compostos (Figs. 17.1-17.3).

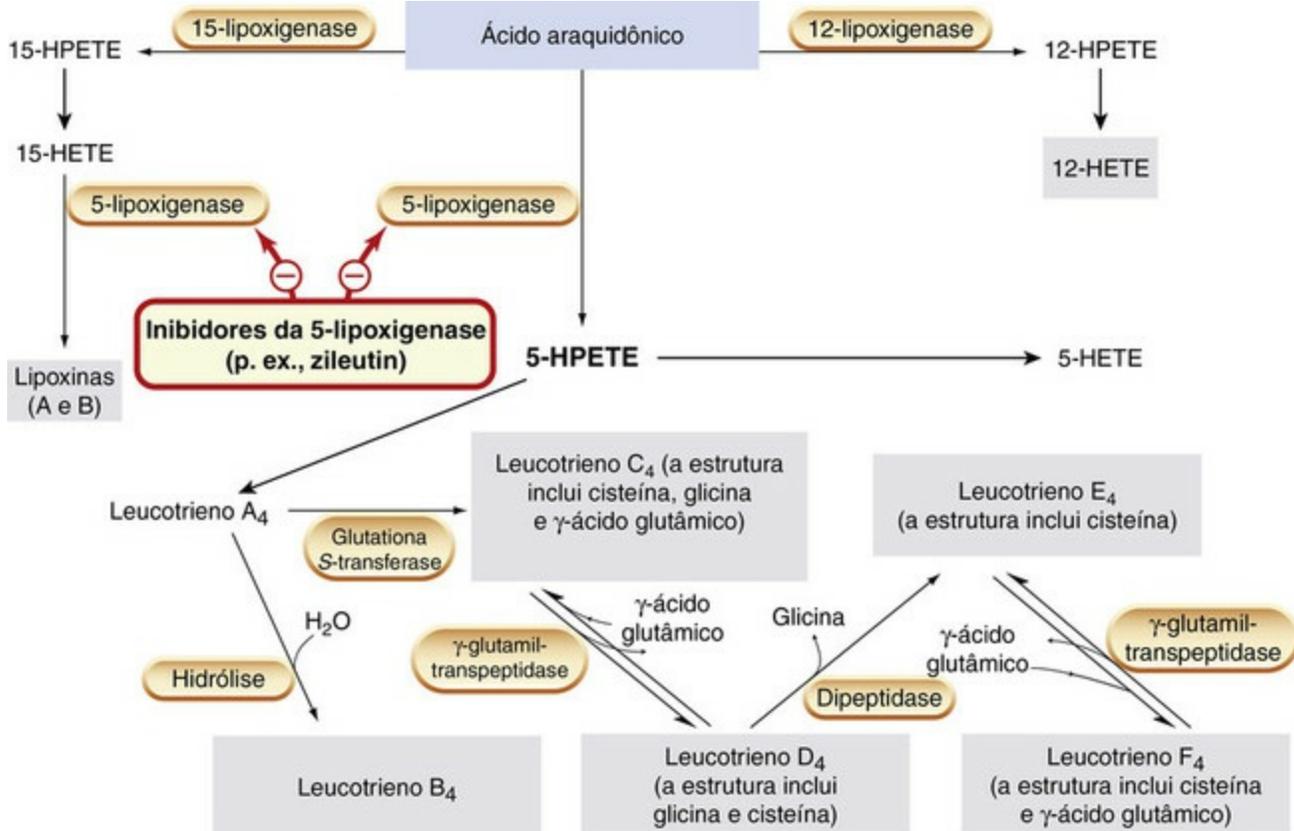


FIG. 17.3 A biossíntese dos leucotrienos a partir do ácido araquidônico. Os compostos com ação biológica são apresentados nos retângulos cinza. HETE, ácido hidro eicosatetraenoico; HPETE, ácido hidropoxi eicosatetraenoico.

No **Capítulo 26** é abordada mais detalhadamente a forma como os inibidores desses sistemas (incluindo os anti-inflamatórios não esteroides – AINEs e glicocorticoides) têm efeitos anti-inflamatórios.



Mediadores derivados dos fosfolipídeos

- Os principais mediadores derivados dos fosfolipídeos são os eicosanoides (prostanoides e leucotrienos) e o fator ativador de plaquetas (FAP).
- Os eicosanoides são sintetizados a partir do ácido araquidônico libertado diretamente dos fosfolipídeos através da fosfolipase A₂ ou através de um processo duplo que envolve a fosfolipase C e a diacilglicerol lipase.
- O ácido araquidônico é metabolizado através das ciclo-oxigenases (COX-1) ou COX-2 em prostanóides, pela 5-lipo-oxigenase (5-LOX) em leucotrienos, e após posterior conversão, em lipoxinas.
- O FAP deriva dos precursores fosfolipídeos através da fosfolipase A₂, dando origem a liso-FAP que se transforma em FAP, após acetilação.

Prostanoides

A COX-1 está presente na maioria das células como uma enzima constitutiva. Produz

prostanoides que atuam principalmente como reguladores homeostáticos (p. ex., modulação das respostas vasculares, regulação da secreção ácida gástrica). A COX-2 não está normalmente presente (pelo menos na maioria dos tecidos, sendo o tecido renal uma exceção importante), mas é altamente regulada pelos estímulos inflamatórios e, por isso, tida como mais relevante para os fármacos anti-inflamatórios (Cap. 26). Ambas as enzimas catalisam a incorporação de duas moléculas de oxigênio em duas das ligações duplas em cada molécula de araquidonato, formando endoperóxidos instáveis, PGG₂ e PGH₂ (Fig. 17.1). O sufixo “2” indica que existem apenas duas ligações duplas. As PGG₂ e PGH₂ são rapidamente transformadas enzimaticamente por meio de ações específicas nos tecidos através de isomerases e sintetases, em PGE₂, PGI₂ (prostaciclina), PGD₂, PGF_{2α} e tromboxano TXA₂, que são os principais produtos bioativos finais dessa reação. As diferenças dos eicosanoides produzidos dessa maneira dependem da presença de isomerases e sintetases específicas nos diferentes tipos celulares. Nas plaquetas, por exemplo, predomina a TXA₂, enquanto no endotélio vascular predomina a PGI₂. Os macrófagos, neutrófilos e mastócitos sintetizam vários produtos; se o substrato for o ácido eicosatrienóico (três ligações duplas) em vez do ácido araquidônico, os prostanoides resultantes terão apenas uma dupla ligação, por exemplo, a PGE₁, enquanto o ácido eicosapentaenoico, que possui cinco ligações duplas, resultará a PGE₃. Este último substrato é importante, pois está abundantemente presente em dietas ricas em óleo de peixe e pode, se estiver presente em quantidade suficiente, representar uma fração significativa dos ácidos graxos celulares. Quando isso ocorre, a produção da PGE₂ pró-inflamatória diminui e, o que é mais importante, também a produção de TXA₂. Isto poderá, em parte, apoiar os benefícios anti-inflamatórios e cardiovasculares atribuídos às dietas que incluem este tipo de produto marinho (ver também Resolvinas a seguir).

O endocanabinoide *anandamida* (Cap. 19) é uma etanolamina derivada do ácido araquidônico e, surpreendentemente, também pode resultar em *prostamidas* por ação da COX-2. Essas substâncias são cada vez mais importantes. Atuam como receptores prostanoides, mas exibem, frequentemente, uma ação farmacológica única.

Catabolismo dos prostanoides

Trata-se de um processo com várias fases. Depois de uma fase de mediação, a maior parte das prostaglandinas é rapidamente inativada pelas reações enzimáticas das prostaglandinas *desidrogenase* e *reductase*. Essas enzimas atuam no grupo 15-hidroxil (Fig. 17.1) e na ligação dupla 13-14, ambas importantes na atividade biológica. Os produtos inativos são posteriormente degradados por oxidação das enzimas dos ácidos graxos e excretados por meio da urina. As enzimas desidrogenase estão presentes em grandes concentrações nos pulmões e 95% das PGE₂, PGE₁ ou PGF_{2α} são inativadas durante a passagem por esse órgão, o que significa normalmente que poucas atingem a circulação arterial. A meia-vida da maioria das prostaglandinas na circulação é inferior a 1 minuto.

As TXA₂ e PGI₂ são ligeiramente diferentes. São ambas intrinsecamente instáveis e passam rápida e espontaneamente (em 30 segundos e 5 minutos, respectivamente) a TX

B₂ e 6-keto-PGF_{1α}, nessa ordem. Ocorre um metabolismo posterior, mas não é relevante para o caso.

Receptores prostanoídes

Existem cinco classes principais de receptores prostanoídes (Woodward *et al.*, 2011), em que todos são receptores típicos acoplados à proteína G (Tabela 17.1). São denominados receptores DP, FP, IP, EP e TP se os seus ligantes são espécies PGD, PGF, PGI, PGE ou TXA, respectivamente. Alguns são posteriormente subdivididos; por exemplo, existem quatro receptores EP.

Tabela 17.1

Esquema simplificado da classificação dos receptores-prostanoídes baseado nos efeitos fisiológicos

Receptor	Ligantes fisiológicos	Distribuição	Efeitos fisiológicos gerais	Vias de sinalização
IP	I ₂ >> D ₂	Abundante no sistema cardiovascular, plaquetas, neurônios e outros	Ações inibitórias gerais: p. ex., relaxamento do músculo liso, efeitos anti-inflamatórios e anti-agregantes	G _s ↑ AMPc
DP ₁	D ₂ >> E ₂	Pouco abundante; músculo liso vascular, plaquetas, SNC, vias respiratórias, olhos		
EP ₂	E ₂ > F _{2α}	Distribuição disseminada		
EP ₄	E ₂ > F _{2α}	Distribuição disseminada		
TP	TxA ₂ = H ₂ > D ₂	Abundante no sistema cardiovascular, plaquetas e células imunitárias Conhecidos dois sub-tipos com ações opostas.	Estimulação generalizada: p. ex., contração do músculo liso, ação pró-inflamatória e agregação plaquetária	G _q /G ₁₁ [PLC] [*] ↑ Ca ²⁺
FP	F _{2α} > D ₂	Muito expressiva nos órgãos reprodutivos femininos		
EP ₁	E ₂ > F _{2α}	Miométrio, intestino e pulmões		
EP ₃	E ₂ > F _{2α}	Distribuição disseminada pelo corpo; muitas isoformas com diferentes ligações à proteína G	Ações inibitórias gerais: p. ex., relaxamento do músculo liso, efeitos anti-inflamatórios e anti-agregantes	G _i /G _o ↓ AMPc
DP ₂	D ₂ > F _{2α}	Estrutura diferente de outros receptores-prostanoídes. Distribuição disseminada incluindo nas células do sistema imune		

* PLC pode não estar envolvida na sinalização da EP₁.

Dados retirados de Woodward *et al.*, 2011.

Efeitos dos prostanoídes

Os prostanoídes afetam a maioria dos tecidos e exercem uma perturbadora variedade de efeitos.

- PGD₂ causa vasodilatação em muitos leitos vasculares, inibição da agregação plaquetária, relaxamento do músculo gastrointestinal e do uterino e modificação da

liberação dos hormônios hipotalâmicos e pituitários. Tem também um efeito bronco constritor por meio de uma ação secundária nos receptores TP.

- $\text{PGF}_{2\alpha}$ causa contração uterina nos humanos (Cap. 35), luteólise em algumas espécies (p. ex., gado) e bronco constrição em outras espécies (gatos e cães).
- PGI_2 causa vasodilatação, inibição da agregação plaquetária (Cap. 24), liberação de renina e natruriese devido aos efeitos na reabsorção tubular de Na^+ .
- TXA_2 causa vasoconstrição, agregação plaquetária (Cap. 24) e bronco constrição (mais acentuada nos porquinhos da Índia do que nos humanos).

O PGE_2 , o prostanoide “inflamatório” predominante, apresenta os seguintes efeitos:

- Nos receptores EP_1 , causa contração do músculo liso brônquico e gastrointestinal.
- Nos receptores EP_2 , causa broncodilatação, vasodilatação, estimulação da secreção intestinal e relaxamento do músculo liso gastrointestinal.
- Nos receptores EP_3 , causa contração do músculo liso do intestino, inibição da secreção ácida gástrica (Cap. 30), aumento da secreção da mucosa gástrica, inibição da lipólise, inibição da liberação do transmissor autônomo e estimulação da contração do útero nas mulheres grávidas (Cap. 35).
- Nos receptores EP_4 , causa efeitos semelhantes aos da estimulação dos EP_2 (inicialmente tidos como um único receptor). O relaxamento vascular é uma consequência da ativação do receptor como no caso do preparo cervical na indução de parto. Alguns efeitos inibitórios do PGE_2 na ativação dos leucócitos são provavelmente mediados por esse receptor.

Alguns fármacos clinicamente úteis atuam como receptores-prostanoides. O **misoprost** é um agonista dos receptores EP_2/EP_4 utilizado para suprimir a secreção ácida gástrica (Cap. 30), **bimatoprost**,⁴ **latanaprost**, **taluprost** e **travoprost** são agonistas FP usados no tratamento do glaucoma (Cap. 13) e **iloprost** e **epoprostanol** são agonistas IP usados no tratamento da hipertensão pulmonar (Cap. 22).

O papel dos prostanoides na inflamação

A resposta inflamatória é inevitavelmente acompanhada pela liberação de prostanoides com predomínio do PGE_2 , embora o PGI_2 também seja importante. Em áreas de inflamação aguda, PGE_2 e PGI_2 são gerados pelos tecidos locais e vasos sanguíneos, enquanto os mastócitos liberam principalmente PGD_2 . Na inflamação crônica, as células da série monócito/macrófago também liberam PGE_2 e TXA_2 . Juntos, os prostanoides exercem uma espécie de efeito *yin-yang* na inflamação, estimulando algumas respostas e diminuindo outras. Os efeitos mais importantes serão abordados a seguir.

Por direito próprio, os PGE_2 , PGI_2 e PGD_2 são vasodilatadores poderosos e potencializam a ação de outros vasodilatadores inflamatórios como a histamina e a bradicinina. É essa ação vasodilatadora combinada nas arteríolas pré-capilares que contribui para a vermelhidão e o aumento da corrente sanguínea nas áreas de inflamação aguda. Os prostanoides não aumentam diretamente a permeabilidade das vênulas pós-capilares, mas potencializam os efeitos causados pela histamina e bradicinina. Do mesmo modo,

sozinhos não produzem dor, mas tornam as fibras tipo C aferentes (Cap. 42) mais sensíveis à bradicinina e a outros estímulos nocivos. Os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos de fármacos como o ácido acetilsalicílico (AINEs – anti-inflamatórios não esteroides; Cap. 26) derivam em grande parte da sua capacidade de bloquear essas ações.

As prostaglandinas da série E também são pirogênicas (p. ex., provocam febre). Encontram-se altas concentrações no fluido cerebrospinal durante a infecção e o aumento da temperatura (atribuído às citocinas) é finalmente mediado pela liberação do PGE₂. Os AINEs exercem ações antipiréticas (Cap. 26) ao inibir a síntese do PGE₂ no hipotálamo.

No entanto, algumas prostaglandinas têm efeitos anti-inflamatórios que são importantes durante a fase da resolução da inflamação. Por exemplo, o PGE₂ diminui a liberação da enzima lisossomal e a criação de metabólitos tóxicos do oxigênio pelos neutrófilos, assim como a liberação de histamina pelos mastócitos.



Prostanoides

- O termo *prostanoides* engloba as prostaglandinas e os tromboxanos
 - As ciclo-oxigenases (COX) oxidam o ácido araquidônico, produzindo os intermediários instáveis PGG₂ e PGH₂. Estes são transformados enzimaticamente em diferentes espécies de prostanoides.
 - Existem duas isoformas principais de COX: COX-1, uma enzima constitutiva e COX-2 que é frequentemente induzida por estímulos inflamatórios.
 - Os prostanóides principais são:
 - PGI₂ (prostaciclina), predominantemente no endotélio vascular, atua nos receptores IP, produzindo vasodilatação e inibição da agregação plaquetária.
 - Tromboxano (TXA₂), predominantemente nas plaquetas, atua nos receptores TP, causando agregação plaquetária e vasoconstrição.
 - PGE₂ destaca-se nas respostas inflamatórias e é um mediador da febre e da dor. Outros efeitos incluem:
 - nos receptores EP₁: contração do músculo liso brônquico e do trato gastrointestinal
 - nos receptores EP₂: relaxamento do músculo liso brônquico, vascular e do trato gastrointestinal
 - nos receptores EP₃: inibição da secreção ácida gástrica, secreção gástrica de muco aumentada, contração do útero na gravidez, inibição da lipólise e da liberação autônoma dos neurotransmissores.
- PGF_{2α} atua nos receptores FP, presente no músculo liso uterino (e em outros), no corpo lúteo, produzindo contração do útero e luteólise (em algumas espécies).
- PGD₂ deriva principalmente dos mastócitos e atua nos receptores DP, causando vasodilatação e inibição da agregação plaquetária.

Leucotrienos

Leucotrienos (*-leuko* por se encontrarem nos glóbulos brancos e *-trienos* por conterem um sistema triplo de ligações duplas; Fig. 17.1) são biossintetizados a partir do ácido araquidônico catalisados pela lipoxigenase. Essas enzimas citosólicas solúveis encontram-se majoritariamente nos pulmões, plaquetas, mastócitos e glóbulos brancos. A enzima principal desse grupo é a *5-lipoxigenase*. Na ativação celular, essa enzima

desloca-se para a membrana nuclear, local em que se associa a uma proteína acessória crucial, denominada proteína de ativação da 5-lipoxigenase ou FLAP (*five lipoxigenase activating protein*). A 5-lipoxigenase incorpora um grupo hidroperóxido no C5 do ácido araquidônico para formar o ácido 5-hidroperoxitetraenoico (5-HPETE, Fig. 17.3), conduzindo à produção do leucotrieno instável LTA_4 . Este pode ser convertido enzimaticamente em LTB_4 e, ao utilizar uma via separada, conjugar-se com a glutationa em leucotrienos cisteínicos LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 e $LT F_4$ (também denominados por *leucotrienos sulfidopeptídeos*). Esses leucotrienos são produzidos principalmente pelos eosinófilos, mastócitos, basófilos e macrófagos. Os conjuntos dessas substâncias constituem a atividade biológica conhecida como substância de resposta lenta da anafilaxia, SRS-A (do inglês, *slow-reacting substance of anaphylaxis*), um fator bronco constritor encontrado nos pulmões de cobaias, há muitos anos, durante a anafilaxia e, conseqüentemente, considerado importante na asma.



Usos clínicos dos prostanoides

- Ginecologia e obstetrícia (Cap. 35):
 - interrupção da gravidez: **gemeprost** ou **misoprostol** (uma prostaglandina análoga metabolicamente estável, PGE)
 - indução do trabalho de parto: **dinoprostone** ou **misoprostol**
 - hemorragia pós-parto: **carboprost**.
- Gastrointestinal:
 - para prevenir úlceras associadas ao uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides: **misoprostol** (Cap. 30).
- Cardiovascular:
 - para manter a permeabilidade do canal arterial até a correção cirúrgica do defeito nos bebês com determinadas malformações cardíacas congênitas: **alprostadiil** (PGE₁)
 - para inibir a agregação plaquetária (por exemplo, durante a hemodiálise): **epoprostenol** (PGI₂) principalmente se a heparina for contraindicada
 - hipertensão pulmonar primária: **epoprostenol** (Cap. 22).
- Oftalmologia:
 - glaucoma de ângulo aberto: gotas oftálmicas de **latanoprost**.

O LTB_4 é principalmente produzido pelos neutrófilos. As lipoxinas e outros produtos ativos, alguns com propriedades anti-inflamatórias, também são produzidos a partir do ácido araquidônico por esta via (Figs. 17.1 e 17.3)

O LTB_4 é metabolizado nos neutrófilos pela enzima citocromo P450 presente na membrana celular e, posteriormente, oxidado a 20-carboxi- LTB_4 . Os LTB_4 e LTD_4 são transformados em LTE_4 , este último excretado pela urina.

Receptores dos leucotrienos

Os receptores dos leucotrienos são denominados BLT (dois subtipos) se os ligantes forem LTB_4 e CisLT (dois subtipos), no caso dos leucotrienos cisteínicos. As vias de sinalização ainda não foram totalmente elucidadas e podem existir outros receptores que ultrapassam os efeitos desses potentes mediadores.

Efeitos dos leucotrienos

Os leucotrienos cisteínicos têm efeitos importantes nos sistemas respiratório e cardiovascular e foram detectados receptores específicos para os LTD_4 na base de inúmeros antagonistas seletivos. O **zafirlukast** e o **montelukast**, antagonistas dos receptores CisLT, são agora utilizados no tratamento da asma ([Cap. 28](#)), frequentemente com um corticosteroide. Os leucotrienos cisteínicos podem mediar as mudanças cardiovasculares da anafilaxia aguda. Os agentes que inibem a 5-lipoxigenase são, por isso, elegíveis como agentes anti-asmáticos ([Cap. 28](#)) e anti-inflamatórios. Um desses fármacos, zileuton, já está disponível em certos locais do mundo, mas ainda não ganhou um lugar definitivo como tratamento ([Larsson *et al.*, 2006](#)).

O sistema respiratório

Os leucotrienos cisteínicos são espasmógenos potentes e provocam contração dose-dependente do músculo liso brônquico *in vitro*. O LTE_4 é menos potente que os LTC_4 e LTD_4 , mas o efeito é mais duradouro. Todos causam um aumento da secreção de muco. Administrados em forma de aerossol a voluntários humanos, reduziram o fluxo das vias aéreas e a taxa expiratória máxima, e mostraram ter um efeito mais prolongado do que a histamina ([Fig. 17.4](#)).

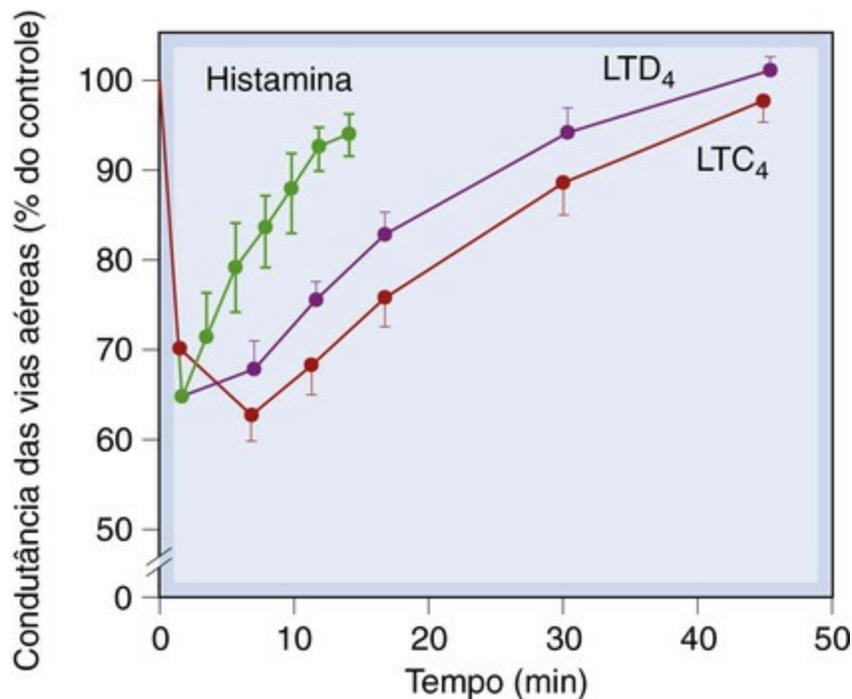


FIG. 17.4 Tempo de ação dos leucotrienos cisteínicos na condutância específica das vias aéreas, em seis indivíduos normais.

A condutância específica das vias aéreas foi medida por um pletismógrafo de corpo inteiro de volume constante e os fármacos foram administrados por inalação. (De Barnes et al., 1984.)

O sistema cardiovascular

Pequenas quantidades de LTC₄ e LTD₄ aplicados por via intravenosa causam queda abrupta na pressão sanguínea e constrição significativa dos pequenos vasos coronarianos de resistência. Se administrados subcutaneamente, causam edema e vermelhidão tal como a histamina. Por via nasal, o LTD₄ aumenta o fluxo de sangue nasal e aumenta a permeabilidade vascular local.

O papel dos leucotrienos na inflamação

O LTB₄ é um potente agente quimiotático para neutrófilos e macrófagos (Fig. 6.2). Regula a expressão das moléculas de adesão na membrana dos neutrófilos e aumenta a produção de produtos tóxicos derivados de oxigênio e a liberação de grânulos com enzimas. Nos macrófagos e linfócitos, estimula a proliferação e a liberação de citocinas. São encontrados em exsudados e tecidos inflamatórios em diversas condições inflamatórias, incluindo artrite reumatoide, psoríase e colite ulcerativa.

Os leucotrienos cisteínicos estão presentes na expectoração de pacientes com bronquite crônica em quantidades biologicamente ativas. Na inoculação de antígenos, são liberados de amostras de pulmão *in vitro* provenientes de pacientes asmáticos e nos fluidos nasais de pacientes com rinite alérgica. Existem provas que contribuem para a hiper-reatividade brônquica subjacente nos asmáticos e acredita-se estar entre os mediadores principais tanto da fase inicial como da fase tardia da asma (Fig. 28.2).



Leucotrienos

- Oxigenação do ácido araquidônico no 5-Lipoxigenase para formar 5-hidroperoxitetraenoico (5-HPETE) que é convertido em leucotrieno LTA₄. Por sua vez, este pode ser convertido tanto em LTB₄ ou em uma série de produtos com glutiona, os leucotrienos cisteínicos LTC₄, LTD₄ e LTE₄.
 - O LTB₄, ao atuar em receptores específicos, causa adesão, quimiotaxia e ativação de polimorfos e monócitos e estimula a proliferação e produção de citocinas pelos macrófagos e linfócitos.
 - Os leucotrienos cisteínicos causam:
 - contração do músculo liso brônquico
 - vasodilatação na maior parte dos vasos mas vasoconstrição coronária.
- O LTB₄ é um mediador importante em todos os tipos de inflamação; os leucotrienos cisteínicos são particularmente importantes na asma.

[Di Gennaro e Haeggstrom \(2012\)](#) acrescentaram dados recentes ao papel desses mediadores na inflamação.

Lipoxinas e resolvinas

Um grupo recentemente identificado de metabólitos araquidônicos trihidroxi, denominados lipoxinas ([Figs. 17.1, 17.3](#)), é formado pela ação concertada das enzimas 5- e 12 ou 15-lipoxigenase durante a inflamação. As lipoxinas atuam nos leucócitos polimorfonucleares por meio de um sistema de receptores acoplados à proteína G (que também reconhece outros fatores anti-inflamatórios como a anexina A₁) para combater a ação de estímulos pró-inflamatórios, fornecendo os chamados “sinais de stop” à inflamação (revisto por [Ryan & Godson, 2010](#)). O ácido acetilsalicílico (um inibidor COX, [Cap. 26](#)) estimula a síntese das lipoxinas, dado que o COX-2 pode produzir ainda ácidos graxos hidroxilados mesmo quando inibido pelo ácido acetilsalicílico, embora não consiga sintetizar prostaglandinas. A formação de lipoxinas contribui, provavelmente, para os efeitos anti-inflamatórios do ácido acetilsalicílico, alguns dos quais ainda não foram completamente explicados por meio da formação de prostaglandina ([Gilroy & Perretti, 2005](#); [Serhan, 2005](#)).

As resolvinas, como o nome indica, são uma série de compostos que desempenham uma função semelhante, mas, ao contrário das lipoxinas, tem como ácido graxo precursor o ácido eicosatrienoico. Os óleos de peixe são ricos em ácido graxo e é provável que alguns dos benefícios anti-inflamatórios sejam produzidos pela conversão nessas espécies fortemente ativas ([Zhang & Spite, 2012](#) para uma perspectiva recente sobre essa fascinante área). O receptor dos leucócitos para as resolvinas é denominado Chem 23. As resolvinas podem atuar na dor inflamatória ([Xu et al., 2010](#)) e outros análogos estão sendo submetidos a testes para o tratamento de uma variedade de condições inflamatórias ([Lee & Surh, 2012](#)).

Fator de ativação das plaquetas

O Fator de ativação das plaquetas (PAF, do inglês *Platelet-activating factor*), também denominado de acéter de PAF e AGEPC (acetil- gliceril-éter-fosforilcolina), é um lipídeo biologicamente ativo e que pode produzir efeitos em concentrações extremamente baixas (inferiores a 1^{-10} mol/l) por meio do seu receptor acoplado à proteína G (G_q/G_{11}), estimula a produção de AMPc). O nome pode induzir ao erro, pois o PAF atua em uma variedade de diferentes células-alvo e acredita-se ser um mediador importante na alergia, crônica ou aguda, e no fenômeno inflamatório.

Biossíntese

O PAF (Fig. 17.1) é produzido pelas plaquetas em resposta à trombina e por células inflamatórias ativadas. É sintetizado a partir de fosfolipídeos específicos (acetil-PAF) que têm no C1 um ácido graxo hexadecil ou octadecílico com ligação éter, no C2 um ácido graxo insaturado como o ácido araquidônico ligado ao éster e no C3 uma base de fosforilcolina. A ação da PLA₂ no produto do acil-PAF remove o ácido araquidônico do C2, resultando em liso-PAF, sintetizado a seguir por *acetiltransferase*, produzindo o PAF, que, por sua vez, pode ser inativado pela *acetil-hidrolase* e convertido em liso-PAF.

Efeitos e papel na inflamação

O PAF pode reproduzir muitos dos sinais e sintomas da inflamação. Injetado localmente, produz vasodilatação (e, a seguir, eritema), aumento da permeabilidade vascular e formação de edema. Doses maiores produzem hiperalgesia. É um quimiotático potente para os neutrófilos e monócitos e recruta eosinófilos para a mucosa bronquial na fase tardia da asma (Fig. 28.3). O PAF contrai tanto o músculo liso brônquico como do íleo.

O PAF ativa o PLA₂ e estimula o ácido araquidônico em muitas células. Nas plaquetas aumenta a produção de TXA₂, alterando a forma e a liberação do conteúdo dos grânulos. Isso é importante na hemostase e na trombose (Cap. 24).

As ações anti-inflamatórias dos glucocorticoides podem ser causadas, pelo menos em parte, pela inibição da síntese do PAF (Fig. 17.2). Antagonistas competitivos do PAF e/ou inibidores específicos do *liso-PAF acetiltransferase* podem ser úteis nos fármacos anti-inflamatórios e/ou agentes anti-histamínicos. O antagonista PAF **lexipafant** está sendo submetido a ensaios clínicos para o tratamento da pancreatite aguda (Leveau *et al.*, 2005). A **Rupatidina** é um combinado H₁ e antagonista PAF disponível em alguns locais do mundo para o tratamento de sintomas alérgicos, mas ainda não está claro até que ponto (ou se em algum ponto) sua ação anti-PAF contribui clinicamente na sua ação como antagonista H₁.

Considerações finais

Neste capítulo, debruçamo-nos nos mediadores histamínicos e lipídicos. Em algumas

espécies (p. ex., roedores) o 5-HT (Cap. 15) tem propriedades pró-inflamatórias. Outros fatores de baixo peso molecular também têm efeitos inflamatórios, incluindo algumas purinas (Cap. 16) e óxido nítrico (Cap. 20).



Fator ativador de plaquetas (PAF)

- Os precursores de PAF são liberados das células inflamatórias ativadas através de fosfolipase A₂. Depois da acetilação, o PAF resultante é liberado e atua em receptores específicos em células-alvo.
- As ações farmacológicas incluem: vasodilatação, permeabilidade vascular aumentada, quimiotaxia e ativação dos leucócitos (especialmente eosinófilos, ativação e agregação das plaquetas e contração do músculo liso).
- O PAF está relacionado com a hiperatividade brônquica e com a fase tardia da asma.
- Um antagonista PAF, **lexipafant**, está sujeito a ensaios clínicos para a pancreatite.

Referências e leitura complementar

- Ariel, A., Serhan, C. N. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 2007; 28:176–183. (Uma análise muito acessível sobre os mediadores lipídeos únicos que promovem a inflamação e a sua ligação com os óleos de peixe)
- Barnes, N. C., Piper, P. J., Costello, J. F. Comparative effects of inhaled leukotriene C₄, leukotriene D₄ and histamine in normal human subjects. *Thorax.* 1984; 39:500–504.
- Di Gennaro, A., Haeggstrom, J. Z., The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv. Immunol* 2012; 116:51–92 (Uma atualização útil sobre as ações dos leucotrienos na inflamação. Recomendado)
- Gilroy, D. W., Perretti, M. Aspirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:405–411. (Uma revisão muito interessante sobre substâncias anti-inflamatórias liberadas durante a resposta inflamatória e consequências no seu término; também aborda um efeito bastante estranho do ácido acetilsalicílico – a sua capacidade de aumentar a produção de lipoxinas anti-inflamatórias. Fácil de ler e informativo)
- Jutel, M., Akdis, M., Akdis, C. A. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39:1786–1800. (Uma excelente abordagem. Fácil de ler)
- Kim, N., Luster, A. D. Regulation of immune cells by eicosanoid receptors. *Scientific World. J.* 2007; 7:1307–1328. (Um resumo útil sobre eicosanóides, a sua biologia e grupo de receptores)
- Larsson, B. M., Kumlin, M., Sundblad, B. M., et al. Effects of 5-lipoxygenase inhibitor zileuton on airway responses to inhaled swine house dust in healthy subjects. *Respir. Med.* 2006; 100:226–237. (Um artigo que aborda os efeitos do zileuton, um inibidor da 5-lipoxygenase, na resposta alérgica nos humanos; os resultados não são inequívocos, mas o estudo é interessante)
- Lee, H. N., Surh, Y. J. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 84:1340–1350. (Uma boa abordagem deste domínio em rápida evolução. Fácil de ler)
- Leveau, P., Wang, X., Sun, Z., et al. Severity of pancreatitis-associated gut barrier dysfunction is reduced following

treatment with the PAF inhibitor lexicapant. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 69:1325–1331. (Um artigo que aborda o papel do inibidor PAF, lexicapant, na pancreatite; é um estudo experimental que utiliza um rato como modelo animal, mas proporciona uma perspectiva útil do papel clínico potencial de um antagonista assim)

Okunishi, K., Peters-Golden, M. Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1810:1096–1102. (Uma perspectiva de leitura fácil sobre os leucotrienos nas doenças respiratórias e o estado dos fármacos que interferem com a sua síntese ou ação)

Ryan, A., Godson, C. Lipoxins: regulators of resolution. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10:166–172.

Serhan, C. N. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2005; 73:141–162. (Um artigo sobre lipoxinas – substâncias anti-inflamatórias formadas pela enzima 5-lipoxigenase; também aborda a ação do ácido acetilsalicílico no aumento da síntese destes compostos e os receptores em que agem. Um bom artigo que resume muito trabalho)

Woodward, D. F., Jones, R. L., Narumiya, S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63:471–538. (Uma abordagem definitiva e abrangente pelos líderes dessa área)

Xu, Z. Z., Zhang, L., Liu, T., et al. Resolvins RvE₁ and RvD₁ attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat. Med.* 2010; 16:592–597. (Um artigo fascinante que reporta a capacidade destes lipídeos anti-inflamatórios em diminuir a dor)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332:411–415. (A descoberta da endotelina – uma viagem notável)

Zhang, M. J., Spite, M. Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Annu. Rev. Nutr.* 2012; 32:203–227. (Explora a ligação entre os “óleos de peixe” e a resposta anti-inflamatória)

¹O termo “autócrino” é por vezes utilizado para referir um mediador local que atua na célula em que é produzido, enquanto que um mediador “parócrino” atua nas células adjacentes.

²A acrescentar à já existente confusão lexicográfica sobre hormônios e mediadores, tem sido usada outra palavra, “biorregulador”. Dado que este termo tão generalista pode referir-se a quase todas as substâncias biologicamente ativas, não é muito útil para os nossos objetivos.

³O nome surgiu devido a um erro anatômico. É difícil de distinguir, em algumas espécies, os sacos seminais ricos em prostaglandina da próstata que (conforme sabemos atualmente) praticamente não contêm nenhuma. Apesar de tudo, o nome ficou, suplantando o termo *vesiglandina*, proposto mais tarde e que teria sido mais apropriado.

⁴Alguns pacientes do sexo feminino com glaucoma, tratadas com gotas oftálmicas de bimatoprost, ficaram encantadas com um efeito secundário deste medicamento – estimulação do crescimento dos cílios. Não demorou muito para que se iniciasse sua utilização em centros de estética; A FDA (*Food and Drug Administration*) acabou por licenciar uma formulação especificamente para essa indicação cosmética.

Hormônios locais 2: peptídeos e proteínas

Considerações gerais

Tendo discutido no capítulo anterior os hormônios locais de pequenas moléculas, debruçamo-nos agora sobre os peptídeos e as proteínas, que possuem maior ordem de grandeza, em termos moleculares. Este constitui um grupo muito diverso e, ao contrário de outros descritos no [Capítulo 17](#), inclui substâncias (p. ex., citocinas) que parecem estar relacionados exclusivamente com a defesa do hospedeiro. Começamos com algumas observações gerais introdutórias sobre a síntese e a secreção de proteínas e de peptídeos. Posteriormente, abordaremos a bradicinina, os neuropeptídeos e as citocinas (interleucinas, quimiocinas e interferons) mais detalhadamente. Finalmente, concluiremos o capítulo com algumas notas sobre outras proteínas e peptídeos que promovem a infrarregulação (*downregulation*) da inflamação.

Introdução

Apesar de vários mediadores descobertos no início da história da nossa disciplina terem sido reconhecidos como peptídeos, a compreensão da sua farmacologia era limitada até a década de 1970, quando as técnicas de purificação, sequenciamento e síntese de peptídeos e proteínas foram primeiramente desenvolvidos. O desenvolvimento da cromatografia líquida de alto desempenho e a síntese de peptídeos em fase sólida, por exemplo, vieram acelerar bastante o desenvolvimento dessa área e, enquanto as proteínas, que contêm 50 ou mais aminoácidos eram (e ainda são) difíceis de sintetizar quimicamente, as técnicas de biologia molecular providenciaram uma rápida via sintética alternativa. De fato, o uso de proteínas recombinantes como agentes terapêuticos – um desenvolvimento conduzido, sobretudo, pela indústria de biotecnologia emergente – começa a ganhar terreno rapidamente ([Cap. 59](#)).

O uso da biologia molecular também ajudou na compreensão da farmacologia de peptídeos e proteínas em muitos outros contextos. A disponibilidade de anticorpos monoclonais para os radioimunoensaios e a imunocitoquímica resolveu uma série de problemas quantitativos. Animais transgênicos com deleção nos genes de receptores ou de peptídeos, ou com superexpressão, providenciam chaves importantes acerca das suas funções, como foi o caso do uso de oligonucleótidos antisense e siRNA (ver também [Cap. 59](#)) em silenciar esses genes para fins experimentais. O controle da síntese de precursores pode ser estudado indiretamente por meio da medição de mRNA, para o qual foram desenvolvidos ensaios com elevada especificidade e sensibilidade. A técnica

de hibridização *in situ* permite a localização e a quantificação de mRNA a ser mapeada, por resolução microscópica.

Em resumo, o panorama molecular mudou por completo. À medida que a descoberta de novas “pequenas moléculas” mediadoras virtualmente estagnou, a de novos mediadores proteicos e peptídicos continua célere. Foram descobertas mais de 100 citocinas desde que a interleucina 2 (IL-2) foi caracterizada inicialmente em 1982.

Princípios gerais da farmacologia das proteínas e dos peptídeos

Estrutura

Os mediadores proteicos ou peptídicos geralmente variam em tamanho desde 3 até cerca de 200 resíduos de aminoácidos, sendo a linha arbitrária de divisão entre peptídeos e proteínas de cerca de 50 resíduos. Uma diferença importante reside no fato de as proteínas necessitarem adotar uma estrutura complexa para exercer a sua função específica, enquanto os peptídeos curtos são mais flexíveis na maioria dos casos. Os resíduos específicos nas proteínas e peptídeos sofrem frequentemente modificações pós-tradução, tais como *amidação*, *glicosilação*, *carboxilação*, *sulfatação* ou *fosforilação*. Eles também podem conter pontes dissulfeto *intreculares*, para que a molécula adote parcialmente uma conformação cíclica, ou podem apresentar duas ou mais cadeias separadas unidas por pontes dissulfeto *intermoleculares*.

De uma forma geral, proteínas maiores adotam conformações mais restritas que expõem grupos funcionais em locais fixos na sua superfície, que interagem com múltiplos locais nos seus receptores no modo “fechadura-e-chave”. Imaginar peptídeos flexíveis que se ligam a um local receptor desta forma é imaginar ser possível desbloquear a porta da frente de casa com um pedaço de espaguete cozido. Essas características têm impedido grandemente a elaboração racional de análogos não peptídeos que mimetizam a ação de proteínas peptídicas nos seus receptores (peptidomiméticos). Apesar de tudo, nos últimos anos, o uso de métodos de triagem aleatória levou (para desgosto dos racionalistas) à descoberta de muitos *antagonistas* – mas poucos *agonistas* – não peptídicos para receptores peptídicos.

Tipos de mediadores proteicos e peptídeos

Os mediadores proteicos e peptídicos, que são secretados pelas células e atuam em receptores localizados na superfície das mesmas, ou de outras células, podem ser amplamente divididos em quatro grupos:

- neurotransmissores (p. ex., peptídeos opioides endógenos, [Cap. 42](#)) e mediadores neuroendócrinos (p. ex., vasopressina, somatostatina, hormônios de liberação hipotalâmica, ACTH, LH, FSH e TSH, [Caps. 33–35](#)), não discutidos mais neste capítulo;
- hormônios de fontes não neurais: compreendem peptídeos derivados do plasma,

notavelmente a angiotensina (Cap. 22) e bradicinina, bem como outros hormônios como a insulina (Cap. 31), endotelina (Cap. 22), peptídeo natriurético atrial (Cap. 21) e leptina (Cap. 32);

- fatores de crescimento: produzidos por muitas células e tecidos distintos que controlam o crescimento e a diferenciação celular (especialmente, em adultos, no sistema hematopoético; Cap. 25);
- mediadores do sistema imunológico (citocinas, ver adiante).

Biossíntese e regulação dos peptídeos

A estrutura peptídica está, é claro, diretamente codificada no genoma, o que não ocorre, por exemplo, com a estrutura da acetilcolina, de modo que a produção intracelular é uma questão de síntese proteica convencional. A síntese de peptídeos inicia-se com a produção de uma proteína precursora na qual a sequência peptídica desejada está inserida. Enzimas proteolíticas específicas extraem o peptídeo ativo, um processo mais de escultura do que de síntese. A proteína precursora é acondicionada dentro de vesículas no momento da síntese e o peptídeo ativo é formado *in situ*, pronto para a sua liberação (Fig. 18.1). Assim, não existe a necessidade de vias biossintéticas especializadas, ou de mecanismos de captação ou captura, que são importantes na síntese e liberação da maioria dos mediadores não peptídicos (p. ex., 5-HT; Cap. 15)

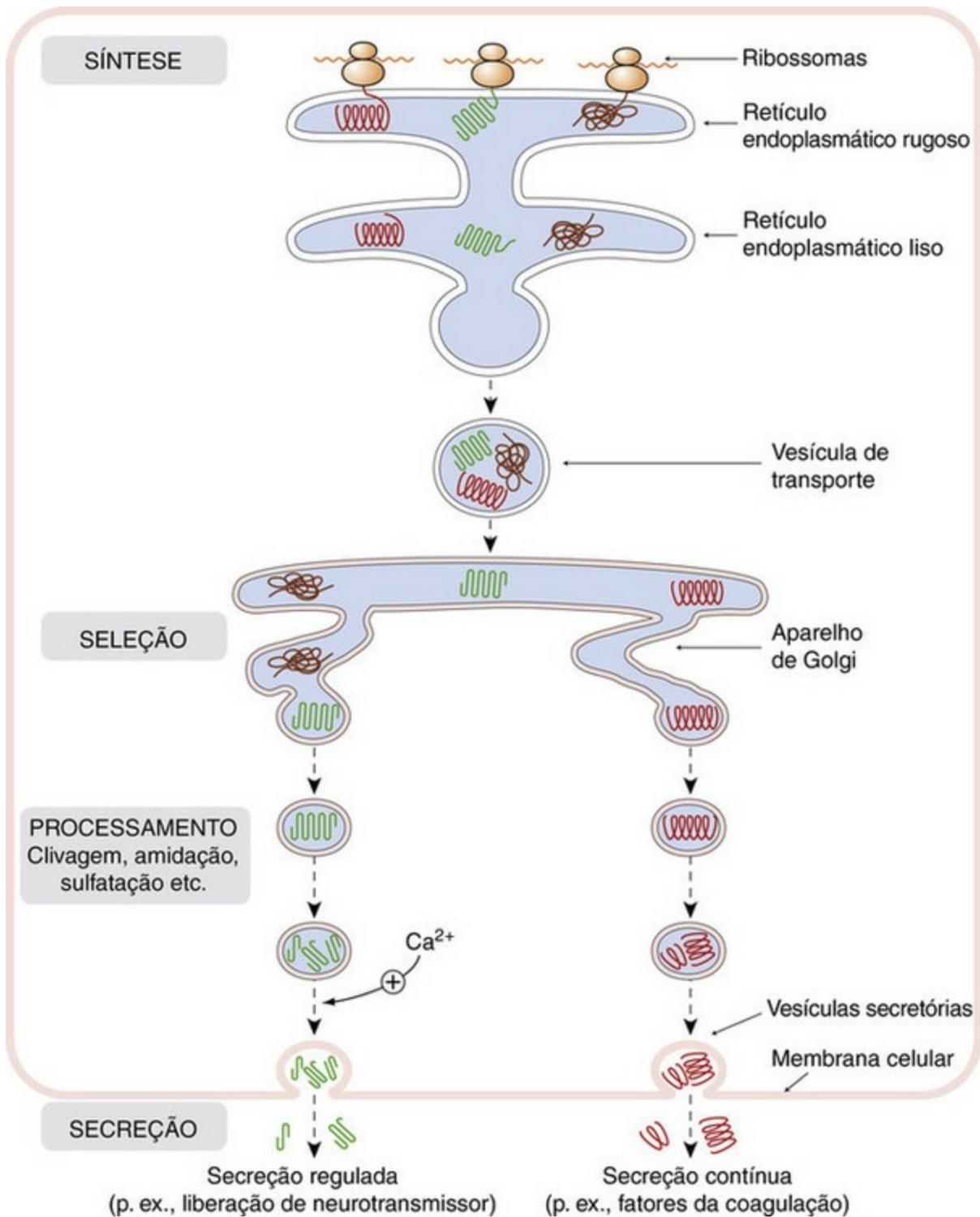


FIG. 18.1 Mecanismos celulares de síntese e liberação de peptídeos.

As proteínas sintetizadas pelos ribossomos são passadas pela membrana do retículo endoplasmático rugoso, de onde são levadas em vesículas de transporte para o aparelho de Golgi. Neste, elas são selecionadas e acondicionadas em vesículas secretórias. O processamento (clivagem, glicosilação, amidação, sulfatação etc.) ocorre dentro das vesículas de transporte e das vesículas secretórias, e os produtos são liberados da célula por exocitose. A secreção constitutiva (p. ex., proteínas plasmáticas e fatores da coagulação pelos hepatócitos) ocorre continuamente, com pouco material sendo armazenado em vesículas secretórias. A secreção regulada (p. ex., de neuropeptídeos ou citocinas) ocorre em resposta ao aumento do nível intracelular de Ca^{2+} ou a outros sinais intracelulares, e o material é caracteristicamente armazenado em quantidades significativas nas vesículas secretórias aguardando a liberação.

A proteína precursora, ou *pré-pró-hormônio*, geralmente com 100 a 250 resíduos de comprimento, consiste em uma *sequência de sinal* N-terminal (peptídeo), seguida por uma parte variável de função desconhecida e uma região portadora do peptídeo, na qual podem estar contidas várias cópias de fragmentos peptídicos ativos. Muitas vezes, vários peptídeos diferentes são encontrados em um único precursor, mas algumas vezes existe apenas um peptídeo em múltiplas cópias.¹ A *sequência de sinal*, que é fortemente hidrofóbica, facilita a inserção da proteína no retículo endoplasmático e é, então, clivada num estágio inicial, formando o *pró-hormônio*.

Os peptídeos ativos são geralmente demarcados dentro da sequência do pró-hormônio por pares de aminoácidos básicos (Lis-Lis ou Lis-Arg), que são pontos de clivagem para as proteases semelhantes à tripsina, que liberam os peptídeos. Essa *clivagem endoproteolítica* geralmente ocorre no aparelho de Golgi ou nas vesículas secretoras. As enzimas responsáveis são conhecidas como *convertases de pró-hormônio*. O exame minucioso da sequência do pró-hormônio frequentemente revela prováveis pontos de clivagem que demarcam peptídeos desconhecidos. Em alguns casos (p. ex., CGRP; ver adiante), novos mediadores peptídicos foram descobertos dessa forma, mas existem muitos exemplos nos quais a função ainda não foi determinada. Ainda é um mistério se estes peptídeos estão presentes, como estranhos em um funeral, aguardando para declarar os seus propósitos ou se são meramente relíquias sem função. Existem também longos segmentos da sequência do pró-hormônio, situados entre os fragmentos peptídicos ativos, com função desconhecida.

A abundância de mRNA que codifica distintos pré-pró-hormônios, que refletem o nível da expressão gênica, é muito sensível às condições fisiológicas. Esse tipo de *controle de transcrição* é um dos principais mecanismos pelos quais a expressão e a liberação de peptídeos são reguladas a médio e longo prazo. A inflamação, por exemplo, aumenta a expressão, e, conseqüentemente, a liberação de várias citocinas pelas células imunológicas (Cap. 16). Os neurônios sensitivos respondem à inflamação periférica com o aumento da expressão de taquicininas (substância P e neurocininas A e B), o que é importante na gênese da dor inflamatória (Cap. 42).

Diversidade dentro das famílias de peptídeos

Os peptídeos costumam ocorrer formando famílias com sequências e ações semelhantes ou relacionadas. Por exemplo, a pré-pró-opiomelanocortina (POMC) funciona como fonte de hormônio adrenocorticotrófica (ACTH), hormônio melanócito-estimulante (MSH) e de β -endorfina, todos tendo um papel no controle das respostas inflamatórias (bem como em outros processos).

Splicing Gênico como fonte de diversidade de peptídeos

A diversidade de membros de uma família de peptídeos também pode ocorrer por meio de *splicing* gênico ou durante o processo de pós-tradução do pró-hormônio. Os genes contêm regiões codificadoras (*exons*) intercaladas com regiões não codificadoras (*introns*), e, quando o gene é transcrito, o RNA (*RNA nuclear heterólogo* – *HnRNA*) é processado

(*spliced*) para remover os introns e alguns dos exons, formando o mRNA final que é traduzido. O controle do processo de *splicing* permite uma medida de controle celular sobre os peptídeos que são produzidos.

Por exemplo, o gene da calcitonina codifica a própria calcitonina, importante no metabolismo ósseo (Cap. 36) e também um peptídeo completamente distinto (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, CGRP, envolvido na patogênese da enxaqueca, Cap. 15). O *splicing* alternativo permite que células produzam pró-calcitonina (expressa nas células da tireoide) ou pró-CGRP (expresso em muitos neurônios) a partir do mesmo gene. A substância P e a neurocinina A são duas taquicininas estreitamente relacionadas pertencentes à mesma família e são codificadas pelo mesmo gene. O *splicing* alternativo dá origem a duas proteínas precursoras; uma delas inclui ambos os peptídeos, e a outra inclui apenas a substância P. A proporção das duas varia amplamente entre os tecidos que, correspondentemente, produzem um ou ambos os peptídeos.

Modificações pós-tradução como fonte de diversidade de peptídeos

Muitos peptídeos, como as taquicininas e os peptídeos relacionados com o ACTH (Cap. 33), necessitam obrigatoriamente sofrer amidação enzimática na extremidade C-terminal para adquirir a sua atividade biológica plena. Os tecidos também podem gerar peptídeos de tamanho variável a partir da mesma sequência primária pela ação de peptidases específicas que clivam a cadeia em diferentes pontos. Por exemplo, a pró-colecistocinina (pró-CCK) contém as sequências de, pelo menos, cinco peptídeos semelhantes à CCK, com tamanhos variáveis entre 4 a 58 resíduos de aminoácidos, todos com a mesma sequência C-terminal. A própria CCK (33 resíduos) é o principal peptídeo produzido no intestino, enquanto o cérebro produz, principalmente, CCK-8. De forma semelhante, o precursor opioide pró-dinorfina origina vários peptídeos com uma sequência terminal comum, cujas proporções variam em diferentes tecidos e em diferentes neurônios no cérebro. Em alguns casos (p. ex., o mediador inflamatório bradicinina), a clivagem peptídica, que ocorre após a liberação, gera um novo peptídeo ativo (des-Arg⁹-bradicinina), que age em um receptor distinto, e ambos os peptídeos contribuem de forma diferente para a resposta inflamatória.

Trânsito e secreção de peptídeos

Os mecanismos básicos pelos quais os peptídeos são sintetizados, acondicionados em vesículas, processados e secretados estão resumidos na Figura 18.1. Existem duas vias secretoras, uma para a secreção *constitutiva* e outra para a secreção *regulada*. As proteínas secretadas constitutivamente (p. ex., proteínas plasmáticas, alguns fatores da coagulação) não são armazenadas em quantidades apreciáveis, e a secreção está acoplada à síntese. A secreção regulada, assim como com muitos hormônios e transmissores, é controlada por sinais ativados por receptores que levam a um aumento de Ca²⁺ intracelular (Cap. 4), e os peptídeos prontos para liberação são armazenados em vesículas citoplasmáticas. Interações proteína-proteína específicas parecem ser responsáveis pela distribuição das diferentes proteínas nas diferentes vesículas, assim como pela sua liberação seletiva. A

identificação das proteínas “de trânsito” específicas envolvidas em determinadas vias secretórias pode revelar novos alvos farmacológicos para o controle seletivo da secreção.

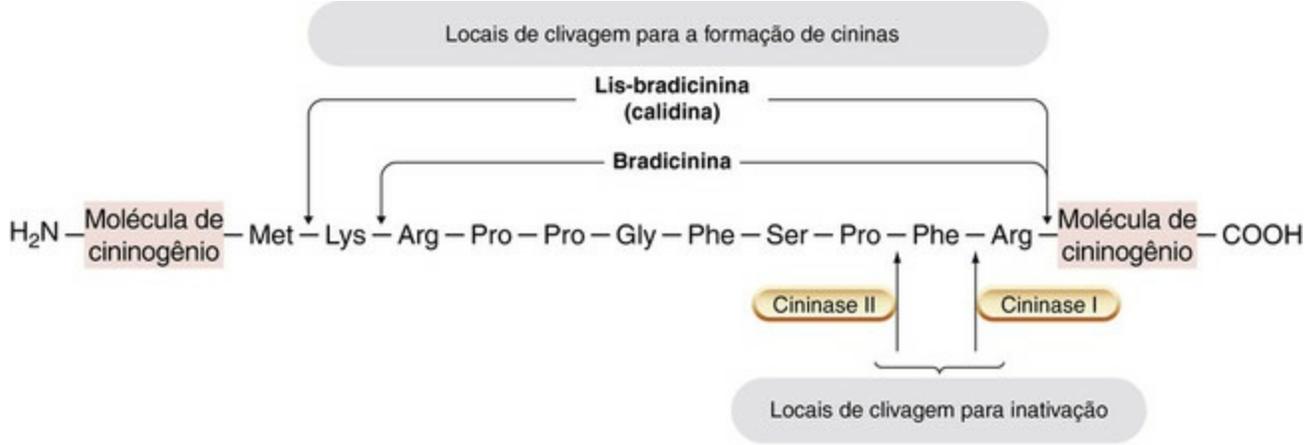
Tendo traçado os mecanismos gerais pelos quais os peptídeos são sintetizados, processados e liberados, vamos agora descrever alguns mediadores importantes que se encaixam nesta categoria.

Bradicinina

A bradicinina e a lisil-bradicinina (*calidina*) são peptídeos ativos formados pela clivagem proteolítica de proteínas circulantes chamadas *cininogênios*, por meio de uma via de cascata de proteases (Fig. 6.1).

Fonte e formação de bradicinina

A Figura 18.2 mostra o esquema da formação da bradicinina a partir do *cininogênio* plasmático de alto peso molecular por ação da serina protease denominada *calicreína*. O cininogênio é uma α -globulina plasmática que existe em duas formas: o cininogênio de alto peso molecular (M_r 110.000) e o cininogênio de baixo peso molecular (M_r 70.000). A calicreína é derivada de um precursor inativo, a *pré-calicreína*, pela ação do *fator de Hageman* (fator XII; Cap. 24 e Fig. 6.1). O fator de Hageman é ativado por contato com superfícies que apresentam cargas negativas, como colágeno, membrana basal, lipopolissacarídeos bacterianos, cristais de urato, entre outros. O fator de Hageman, a pré-calicreína e os cininogênios extravasam dos vasos sanguíneos durante a inflamação devido ao aumento da permeabilidade vascular, e a exposição a superfícies de cargas negativas promove a interação do fator com a pré-calicreína. A enzima ativada, então, “extraí” a bradicinina do seu precursor cininogênio. A calicreína pode também ativar o sistema do complemento e pode converter o plasminogênio em plasmina (Fig. 6.1 e Cap. 24).



Antagonista do receptor B₂, Hoe 140: D-Arg — Arg — Pro — Hyp — Gly — Thi — Ser — D-Tic — Oic — Arg
 Antagonista do receptor B₁, des-Arg Hoe 140: D-arg — Arg — Pro — Hyp — Gly — Thi — Ser — D-Tic — Oic

FIG. 18.2 Estrutura da bradicinina e de alguns antagonistas.

Os locais de clivagem proteolítica do cininogênio de alto peso molecular pela calicreína envolvidos na formação de bradicinina são mostrados na metade superior da figura; os locais de clivagem associados à inativação da bradicinina são mostrados na metade inferior. O antagonista do receptor B₂, icatibanto (Hoe 140), apresenta um pA₂ de 9, e o antagonista competitivo do receptor B₁, des-Arg Hoe 140, tem pA₂ de 8. Os compostos Hoe contêm aminoácidos não naturais: Thi, δ-Tic e Oic, que são análogos da fenilalanina e da prolina.

Além da calicreína plasmática, existem outras isoenzimas produtoras de cininas, que são encontradas no pâncreas, glândulas salivares, cólon e pele. Essas *calicreínas teciduais* atuam tanto sobre o cininogênio de alto peso molecular quanto sobre o de baixo peso molecular e produzem principalmente a calidina, um peptídeo com ações semelhantes às da bradicinina.

Metabolismo e inativação da bradicinina

As enzimas específicas que inativam a bradicinina e cininas relacionadas são denominadas *cininases* (Fig. 18.2). Uma delas, a *cininase II*, é uma peptidil-dipeptidase que inativa as cininas por meio da remoção dos dois aminoácidos C-terminais. Essa enzima, que está ligada à superfície luminal das células endoteliais, é idêntica à *enzima conversora da angiotensina* (ECA; Cap. 22), que cliva os dois resíduos C-terminais do peptídeo inativo angiotensina I, convertendo-a no peptídeo vasoconstritor ativo angiotensina II. Dessa forma, a cininase II inativa um composto vasodilatador e ativa um vasoconstritor. O aumento da capacidade de ação da bradicinina promovido pelos inibidores da ECA pode contribuir para alguns dos efeitos colaterais desses fármacos (p. ex., tosse). As cininas também são metabolizadas por várias peptidases menos específicas, incluindo uma carboxipeptidase sérica que remove a arginina C-terminal, dando origem à des-Arg⁹-bradicinina, um agonista específico de uma das duas classes principais de receptores de bradicinina.

Receptores de bradicinina

Existem dois tipos de receptores de bradicinina, denominados B₁ e B₂. Ambos são

receptores acoplados à proteína G e medeiam efeitos muito semelhantes. Os receptores B_1 são normalmente expressos em níveis muito baixos, mas, em tecidos inflamados ou lesados, são fortemente induzidos pela ação de citocinas, como a IL-1. Os receptores B_1 respondem à des-Arg⁹-bradicinina, mas não à própria bradicinina. São conhecidos vários antagonistas seletivos peptídicos e não peptídicos. É provável que os receptores B_1 desempenhem um papel importante na inflamação e na hiperalgesia (Cap. 42); podem-se criar antagonistas para serem utilizados na tosse e em doenças neurológicas (Rodi *et al.*, 2005).

Os receptores B_2 estão constitutivamente presentes em muitas células normais e são ativados pela bradicinina e pela calidina, mas não pela des-Arg⁹-bradicinina. Foram desenvolvidos antagonistas peptídicos e não peptídicos, e o mais conhecido é um análogo da bradicinina, o **icatibanto**, usado no tratamento de crises agudas em pacientes com *angioedema hereditário* (uma doença incomum causada por deficiência do inibidor da C1-esterase, que normalmente reprime a ativação do complemento).

Ações e papel na inflamação

A bradicinina causa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. A sua ação vasodilatadora resulta, em parte, da produção de PGI₂ e da liberação de óxido nítrico (NO). Ela é um potente agente produtor de dor ao nível dos neurônios sensitivos, e a sua ação é potencializada pelas prostaglandinas (Cap. 17), que são liberadas pela bradicinina. A bradicinina também tem ações espasmogênicas na musculatura lisa do intestino, útero e brônquios em algumas espécies. A contração é lenta e duradoura em comparação com aquela produzida pela histamina (*bradi*- significa lento; *taqui*- significa rápido).

Embora a bradicinina reproduza muitos sinais e sintomas inflamatórios, o seu papel na inflamação e na alergia não está claramente definido, parcialmente porque os seus efeitos são, muitas vezes, parte de uma cascata complexa de eventos desencadeada por outros mediadores. No entanto, a produção excessiva de bradicinina contribui para a ocorrência de diarreia em distúrbios gastrointestinais, e, nas rinites alérgicas, ela estimula a secreção nasofaríngea. A bradicinina também contribui para o quadro clínico da pancreatite,² apesar do uso decepcionante de antagonistas B_2 agravar o referido quadro em vez de melhorá-lo. Fisiologicamente, a liberação de bradicinina pela calicreína tecidual pode regular o fluxo sanguíneo para certas glândulas exócrinas, influenciando a sua secreção. A bradicinina também estimula o transporte de íons e a secreção de fluidos por alguns epitélios, incluindo o do intestino, das vias aéreas e da vesícula biliar.



Bradicinina

- A bradicinina (BK, do inglês, *bradykinin*) é um nonapeptídeo “extraído” a partir de uma α -globulina plasmática, o *cininogênio*, pela ação da *calicreína*.
 - Ela é convertida pela *cininase I* em um octapeptídeo, o BK₁₋₈ (des-Arg⁹-BK), e inativada pela *cininase II* (enzima conversora de angiotensina) no pulmão.

- Ações farmacológicas:
 - vasodilatação (amplamente dependente do óxido nítrico e da prostaglandina I₂ produzidos pelas células endoteliais)
 - aumento da permeabilidade vascular
 - estímulo de terminações nervosas da dor
 - estímulo do transporte epitelial de íons e da secreção de líquidos nas vias aéreas e no trato gastrointestinal
 - contração da musculatura lisa intestinal e uterina.
- Existem dois subtipos principais de receptores de BK: B₂, que está constitutivamente presente, e B₁, que é induzido durante a inflamação.
- O **icatibanto**, um peptídeo análogo da BK, é um antagonista competitivo seletivo para os receptores B₂ e é usado para o tratamento de crises agudas de angioedema hereditário.

Outros antagonistas não peptídicos para os receptores B₁ e B₂ são conhecidos e podem vir a ser desenvolvidos para o tratamento de problemas inflamatórios.

Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos constituem um grupo grande (>100) e diverso de famílias de peptídeos de pequeno e de médio tamanho. Um grande número localiza-se no SNC, no sistema nervoso autonômico e nos neurônios sensitivos periféricos, sendo também abundantes em muitos tecidos periféricos. Eles são liberados frequentemente como cotransmissores ([Cap. 38](#) e [39](#)), em conjunto com neurotransmissores não peptídeos.

Quando liberados das terminações periféricas dos neurônios sensitivos nociceptivos ([Cap. 42](#)), os neuropeptídeos, em algumas espécies, causam *inflamação neurogênica* ([Maggi, 1996](#)). Os principais peptídeos envolvidos são a *substância P*, a *neurocinina A* e o *CGRP*. A substância P e a neurocinina A são pequenos (cerca de 1.100 mw) membros da família das *taquicininas* com estruturas parcialmente homólogas, que atuam nos mastócitos, promovendo a liberação de histamina e outros mediadores, e a produção de contração muscular, ativação neuronal, secreção de muco e vasodilatação. O CGRP é um membro da família da calcitonina (37 aminoácidos de comprimento), partilhando as propriedades desse grupo, e é, sobretudo, um potente vasodilatador. A liberação das taquicininas das terminações centrais dos neurônios nociceptivos também leva à modulação da transmissão no corno posterior da medula espinhal, afetando a sensibilidade à dor ([Cap. 42](#)). Todos esses neuropeptídeos agem sobre receptores específicos acoplados à proteína G para produzirem os seus efeitos.

A inflamação neurogênica está implicada na patogênese de várias situações inflamatórias graves, incluindo a fase tardia da asma, a rinite alérgica, a doença inflamatória intestinal e alguns tipos de artrite, bem como na enxaqueca ([Cap. 15](#) e [Pisi et al., 2009](#)). Os antagonistas do receptor da neurocinina NK1, tais como o **aprepitanto** e o **fosaprepitanto**, são utilizados no tratamento da emese, sobretudo se associados à quimioterapia para alguns tipos de neoplasia ([Cap. 56](#)). Existem outros membros importantes da família dos neuropeptídeos tais como encefalinas/endorfinas ([Cap. 42](#)) e orexinas ([Cap. 39](#)).

Citocinas

“Citocina” é um termo funcionalmente genérico aplicado a mediadores proteicos ou polipeptídicos sintetizados e liberados por células do sistema imunológico durante a inflamação. Eles são extremamente importantes para a coordenação geral da resposta inflamatória. As citocinas atuam localmente por mecanismos autócrinos ou parácrinos. Ao contrário dos hormônios convencionais como a insulina, as suas concentrações no sangue e nos tecidos são praticamente indetectáveis em circunstâncias normais, mas a sua síntese é acentuadamente suprarregulada (100-1.000 vezes) durante episódios de inflamação. Todos estes mediadores geralmente exercem as suas ações em concentrações muito baixas (sub-nanomolar).

Na célula-alvo, as citocinas ligam-se e ativam receptores específicos de alta afinidade que, na maioria dos casos, também são suprarregulados durante a inflamação. À exceção das *quimiocinas*, que atuam em receptores acoplados à proteína G, a maioria das citocinas atua sobre receptores ligados a quinases, regulando cascatas de fosforilação que afetam a expressão gênica, como, por exemplo, a via Jak/Stat ([Caps. 3 e 4](#)).

Além das suas próprias ações diretas sobre as células, algumas citocinas amplificam a inflamação por indução da formação de outros mediadores inflamatórios. Algumas podem induzir receptores para outras citocinas nas suas células-alvo ou podem realizar interações sinérgicas ou antagônicas com outras citocinas. As citocinas foram comparadas a uma complexa linguagem de sinalização, em que a resposta final envolvendo uma célula em particular, é determinada pela intensidade e pelo número das diferentes mensagens recebidas ao mesmo tempo na superfície celular.

Vários sistemas para a classificação das citocinas podem ser encontrados na literatura, assim como um grande número de diagramas ilustrando as complexas redes de citocinas interagindo umas com as outras e com uma variedade de células-alvo. Nenhum sistema de classificação faz jus à complexidade da biologia das citocinas. A terminologia e a nomenclatura são desanimadoras, e uma abordagem abrangente dessa área está fora do âmbito deste livro. Entretanto, para o propósito deste capítulo, a [Tabela 18.1](#) lista algumas das citocinas mais significativas e as suas ações biológicas. O leitor aficionado por citocinas pode encontrar outras tabelas de classificação em [Murphy et al. \(2011\)](#) e no IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology.

Tabela 18.1

Alguns exemplos de citocinas significantes e suas ações

Citocina	Principais células geradoras	Principal célula-alvo ou efeito biológico	Comentários
IL-1	Monócitos/macrófagos, células dendríticas e outras células	Regula migração celular para o local da infecção, causa inflamação, febre e dor	Dois subtipos originais IL-1 α e IL-1 β , e IL-1ra – um antagonista de receptor. Alvo para fármacos anti-inflamatórios (Cap. 26)
IL-2	Células T	Estimula a proliferação, a maturação e a ativação das células T, B e NK	Primeira interleucina a ser descoberta

IL-4	Células Th2	Estimula a proliferação, a maturação das células T e B e promove a síntese de IgG e IgE. Promove um fenótipo anti-inflamatório	Citocina chave na regulação da resposta Th2 (Cap. 26)
IL-5	Células Th2, mastócitos	Importante para a ativação dos eosinófilos. Estimula a proliferação, a maturação das células B e a síntese de IgA	Especialmente importante na doença alérgica
IL-6	Monócitos/macrófagos e células T	Ações pró-inflamatórias incluindo febre. Estimulação de atividade osteoclástica	Alvo para fármacos anti-inflamatórios (Cap. 26)
IL-8	Macrófagos, células endoteliais	Quimiotaxia dos neutrófilos, fagocitose e angiogênese	Quimiocina C-X-C (CXCL8)
IL-10	Monócitos e células Th2	Inibe a produção de citocinas e inibe a inflamação	Uma citocina predominantemente anti-inflamatória
IL-17	Células T e outras	Estimula as células Th17, envolvidas na resposta alérgica e na autoimunidade	Vários subtipos. Alvo para fármacos anti-inflamatórios (Cap. 26)
GM-CSF	Macrófagos, células T, mastócitos e outras células	Estimula o crescimento de células progenitoras de leucócitos. Aumenta o número de leucócitos	Uso terapêutico para estimular o crescimento de células mieloides (p. ex., após transplante de medula óssea)
MIP-1	Macrófagos/linfócitos	Ativação de neutrófilos e outras células. Promove a liberação de citocinas	Quimiocina C-C (CCL3). Dois subtipos
TFG- β	Células T, monócitos	Induz apoptose. Regula o crescimento celular	Três isoformas. Ação predominantemente anti-inflamatória
TNF- α	Majoritariamente macrófagos, mas também células imunes e outras células	Mata células tumorais. Estimula a expressão de citocinas em macrófagos e é uma chave reguladora em muitos aspectos da resposta imune	Alvo major para fármacos anti-inflamatórios (Cap. 6)
TNF- β	Células Th1	Inicia uma variedade de ações pró-inflamatórias e imuno-estimulantes no sistema de defesa do hospedeiro	Atualmente denominada de linfotóxina α (LTA)
Eotaxina	Células epiteliais da via aérea e outras células	Ativação e quimiotaxia de eosinófilos. Inflamação alérgica	Quimiocina C-C (CCL11). Três subtipos
MCP-1	Monócitos, osteoblastos/clastos, neurônios e outras células	Promove o recrutamento de monócitos e de células T para os locais de inflamação	Quimiocina C-C (CC2)
RANTES	Células T	Quimiotaxia de células T. Quimiotaxia e ativação de outros leucócitos	(CCL5)
IFN- α	Leucócitos	Ativa as células NK e macrófagos. Inibe a replicação viral e tem ações antitumorais	Espécies moleculares múltiplas
IFN- γ	Células Th1, células NK	Estimula as células Th1 e inibe a proliferação de células Th2. Ativa células NK e macrófagos	Crucial para a resposta de células Th1 (Cap. 6)

GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos (*granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor*); IFN, interferon; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; MCP, proteína quimiotóxica de monócitos (*monocyte chemoattractant proteina*); MIP, proteína inflamatória de macrófagos (*macrophage inflammatory protein*); NK, *natural killer* (célula); RANTES, regulada na ativação, expressa e secretada por células T normais (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*); TGF, fator transformador de crescimento (*transforming growth factor*); Th, T-helper (célula); TNF, fator de necrose tumoral (*tumour necrosis factor*).

Mais de 100 citocinas foram identificadas e divididas em quatro grupos principais, denominados *interleucinas*, *quimiocinas*, *interferons* e *fatores estimuladores de colônias* (estes últimos discutidos separadamente no [Cap. 25](#)), mas essas demarcações são de uso limitado porque muitas citocinas têm vários papéis.

O uso de agentes biológicos ([Cap. 59](#)) que alteram a ação das citocinas demonstra ser uma área particularmente produtiva no desenvolvimento de fármacos: diversas estratégias bem-sucedidas foram adotadas, incluindo neutralização direta com anticorpos ou uso de proteínas receptoras como “armadilhas” que removem o contingente biologicamente ativo da circulação. Estes mecanismos estão explicados em detalhe nos [Capítulos 26 e 59](#).

Interleucinas e outros compostos relacionados

Esta denominação foi atribuída originalmente para descrever os mediadores que faziam a sinalização entre leucócitos, mas, tal como na lexicografia das citocinas, tornou-se redundante, para não dizer enganadora. As espécies pró-inflamatórias primárias são o *fator de necrose tumoral α* (TNF- α) e a *interleucina-1* (IL-1). Os principais membros deste último grupo de citocinas consistem em dois agonistas, IL-1 α , IL-1 β , e surpreendentemente, um antagonista endógeno do receptor da IL-1 (IL-1ra).³ Durante a inflamação, os macrófagos e várias outras células liberam misturas dessas interleucinas, o que pode iniciar a síntese e a liberação de uma cascata de citocinas secundárias, entre as quais estão as quimiocinas. O TNF e a IL-1 são as chaves reguladoras da maioria das manifestações da resposta inflamatória. A discussão que existia, acerca de qual dos dois é efetivamente o principal dinamizador da inflamação, terminou quando se percebeu que isto varia de acordo com o tipo e doença. Na doença autoimune (p. ex., artrite reumatoide, em que o sistema imunitário adaptativo é ativado), o TNF parece ser a influência predominante e o bloqueio da sua ação é efetivo a nível terapêutico. Nas doenças auto *inflamatórias* (p. ex., gota, em que apenas há envolvimento do sistema inato), a IL-1 parece ser o mediador chave ([Dinarello et al., 2012](#)). O TNF- α e a IL-1 são alvos importantes para a biofarmacêutica anti-inflamatória ([Caps. 26 e 59](#)).

Nem todas as interleucinas são pró-inflamatórias: algumas, incluindo o *fator de crescimento de transformação* (TGF)- β , IL-4, IL-10 e IL-13, são substâncias anti-inflamatórias potentes. Elas inibem a produção de quimiocinas e as respostas conduzidas pelas células T-auxiliares (Th) 1, cuja ativação inapropriada se relaciona com a patogênese de várias doenças.

Quimiocinas

As quimiocinas são definidas como citocinas *quimiotáticas* que controlam a migração de leucócitos, funcionando como coordenadoras de tráfego celular durante reações imunológicas e inflamatórias. Mais uma vez, a nomenclatura (e a classificação) é confusa, visto que alguns mediadores que não são citocinas também controlam o movimento dos leucócitos (C5a, LTB₄, f-Met-Leu-Phe etc.; ver [Fig. 6.2](#)) e muitas quimiocinas possuem

mais de um nome. Além disso, muitas quimiocinas apresentam outras ações, como a desgranulação de mastócitos ou a promoção da angiogênese.

Mais de 40 quimiocinas foram identificadas. Todas são constituídas por peptídeos altamente homólogos de 8-10 kDa, sendo geralmente classificadas em grupos, de acordo com a configuração dos resíduos de cisteína nas suas cadeias polipeptídicas. As quimiocinas com uma cisteína são conhecidas como *quimiocinas-C*. Se existirem dois resíduos adjacentes, são chamadas de *quimiocinas C-C*. Outros membros têm cisteínas separadas por um (*quimiocinas C-X-C*) ou três outros resíduos (*quimiocinas C-XXX-C*).

As quimiocinas C-X-C (o principal exemplo é a IL-8; [Fig. 6.2](#)) atuam em neutrófilos e estão envolvidas predominantemente nas respostas inflamatórias agudas. As quimiocinas C-C (os principais exemplos são eotaxina, MCP-1 e RANTES⁴) atuam em monócitos, eosinófilos e outras células, e estão envolvidas predominantemente nas respostas inflamatórias crônicas.

▼ De modo geral, as quimiocinas atuam por meio de receptores acoplados à proteína G, cuja expressão alterada ou inapropriada tem implicações na esclerose múltipla, no cancro, na artrite reumatoide e em algumas doenças cardiovasculares ([Gerard & Rollins, 2001](#)). Alguns tipos de vírus (herpesvírus, citomegalovírus, poxvírus e membros da família dos retrovírus) podem exaurir o sistema de quimiocinas e subverter as defesas do hospedeiro ([Murphy 2001](#)). Alguns produzem proteínas que mimetizam quimiocinas ou receptores de quimiocinas do hospedeiro, alguns atuam como antagonistas dos receptores de quimiocinas e outros, ainda, se fazem passar por fatores de crescimento ou fatores angiogênicos. O vírus VIH causador da AIDS é responsável pela mais audaciosa exaustão do sistema de quimiocinas do hospedeiro. Este vírus tem uma proteína (gp120) no seu envelope que reconhece e se liga a receptores CD4 da célula T e a um correceptor de quimiocina que permite a sua entrada na célula T ([Cap. 52](#)).

Interferons

São assim denominados por interferirem na replicação viral. Existem três classes principais de interferons, denominadas IFN- α , IFN- β e IFN- γ . A “IFN- α ” não é uma substância isolada, mas uma família de aproximadamente 20 proteínas com atividades semelhantes. A IFN- α e a IFN- β possuem atividade antiviral, sendo que a IFN- α também apresenta alguma ação antitumoral. Ambas são liberadas por células infectadas por vírus e ativam mecanismos antivirais nas células vizinhas. A IFN- γ desempenha um papel na indução de respostas Th1 ([Fig. 6.3](#)).

Uso clínico dos interferons

O IFN- α é utilizado no tratamento das hepatites B e C crônicas e apresenta alguma atividade contra o herpes-zóster e na prevenção da constipação comum. Foi relatada ação antitumoral contra alguns linfomas e tumores sólidos. Pode ocorrer uma variedade de

efeitos colaterais dose-dependentes, tais como sintomas do tipo da gripe. A IFN- β é utilizada em alguns pacientes com esclerose múltipla com forma recorrente remissiva, enquanto a IFN- γ é utilizada na doença granulomatosa crônica, uma doença crônica e rara da infância na qual há uma disfunção da função dos neutrófilos, em associação com fármacos antibacterianos (ver quadro clínico abaixo para mais detalhes).

“Tempestade de citocinas”

Muitas das citocinas liberam mais citocinas, segundo, essencialmente, um esquema de feedback positivo. Há momentos em que esse sistema de feedback se torna instável, talvez devido à ausência de fatores anti-inflamatórios. O resultado pode ser uma sobreprodução maciça de citocinas em resposta a uma infecção ou outra lesão. Esse fenômeno é conhecido como *tempestade de citocinas* (também denominada de *hipercitocinemia*) e pode levar a uma situação particularmente perigosa – potencialmente catastrófica – denominada de *síndrome de resposta inflamatória sistêmica* (SIRS; [Jaffer et al., 2010](#)). As tempestades de citocinas podem ser responsáveis pela morte no choque séptico, bem como em algumas doenças pandêmicas. Um caso trágico de voluntários que desenvolveram uma tempestade de citocinas após a administração de um fármaco experimental está relatado no [Capítulo 59](#).



Usos clínicos dos interferons

- α : Hepatite crônica tipo B ou C (idealmente em combinação com **ribavirina**).
- Doença maligna (isolada ou em combinação com outros fármacos, p. ex., **citarabina**): leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia de células pilosas, linfoma folicular, carcinóide metastático, mieloma múltiplo, melanoma maligno (como coadjuvante de cirurgia), síndrome mielodisplásico.
- Em conjunto com o polietileno glicol (“peguilação”) resulta em preparações que são mais lentamente eliminadas e são administradas intermitentemente por via subcutânea.
- β : Esclerose múltipla (especialmente a forma recorrente remissiva desta doença).
- γ : Para reduzir a frequência de infecções em crianças com doença granulomatosa crônica.



Citocinas

- As citocinas são polipeptídeos que são rapidamente induzidos e liberados durante a inflamação. Elas regulam a ação das células inflamatórias e do sistema imunológico.
- A superfamília das citocinas inclui *interferons*, *interleucinas*, *quimiocinas* e *fatores estimulantes de colônias*.

- Utilizando tanto mecanismos autócrinos quanto parácrinos, exercem efeitos complexos sobre leucócitos, células endoteliais vasculares, mastócitos, fibroblastos, células-tronco hematopoéticas e osteoclastos, controlando a proliferação, a diferenciação e/ou a ativação.
- A IL-1 e o TNF- α são citocinas inflamatórias primárias importantes que induzem a formação de outras citocinas.
- As quimiocinas, tais como a IL-8, estão envolvidas principalmente no controle do tráfego de células.
- Os interferons IFN- α e IFN- β possuem atividade antiviral e a IFN- α é usada como auxiliar no tratamento de infecções virais. A IFN- γ tem importante função imunorreguladora e é usada no tratamento da esclerose múltipla.

Proteínas e PEPTÍDEOS que infrarregulam a inflamação

A inflamação não é regulada unicamente por fatores que a causam ou a amplificam: tem-se tornado evidente que existe outro conjunto de mediadores que funcionam em cada fase para infrarregular a inflamação, verificar o seu progresso e limitar a sua duração e o seu alcance. É o balanço dinâmico entre esses dois sistemas que regula o início e a resolução dos episódios inflamatórios, e, quando ele se quebra, pode levar também a uma doença inflamatória ou, em casos extremos, a um fenômeno de tempestade de citocinas. Alguns desses fenômenos são de natureza peptídica e já abordamos as moléculas IL-1ra, TGF- β e IL-10, importantes reguladores negativos da inflamação, mas parece que há outros dois sistemas que têm importância, porque fármacos anti-inflamatórios comuns gozam de propriedades.

A *anexina-A1* (Anx-A1) é uma proteína com 37 kDa, produzida por muitas células e especialmente abundante nas células da linha mieloide. Quando liberada, exerce uma ação anti-inflamatória potente, fazendo infrarregulação da ativação celular, da transmigração celular e da liberação de mediadores. Ela atua por meio de um receptor acoplado à proteína G denominado ALX/FPR2, um membro da família dos receptores formil peptídeo: o mesmo receptor que liga as lipoxinas anti-inflamatórias (Cap. 17).

O sistema Anx-A1 é significativo porque é ativado por glicocorticoides anti-inflamatórios (Cap. 26), que aumentam a transcrição gênica do Anx-A1 e promovem a sua liberação das células. Curiosamente, as *cromonas* antialérgicas (cromoglicato etc.; Cap. 28) também promovem a liberação dessa proteína das células. Estudos com o gene “knockout” (ou inativação do gene) para o Anx-A1 mostraram que essa proteína é importante para refrear a resposta inflamatória e para a sua resolução adequada. Os glicocorticoides anti-inflamatórios não são capazes de desenvolver as suas ações inibitórias sem ele. Uma abordagem dessa área é analisada por Perretti e D’Acquisto (2009).

O sistema da *melanocortina* também desempenha um papel importante na regulação da inflamação. Existem cinco receptores de melanocortina acoplados à proteína G, MC₁₋₅. Os ligantes endógenos para estes receptores, tais como o *hormônio estimulante de melanócitos*

(MSH; três tipos), derivam do gene POMC e possuem várias funções, incluindo a regulação do desenvolvimento do bronzeado, da ereção do pênis e do controle do apetite por meio da ação nos vários receptores MC.

Do ponto de vista da defesa do hospedeiro, o receptor MC₃ é o mais importante. Mais uma vez, os estudos de deleção gênica demonstraram a importância desse receptor em uma variedade de condições inflamatórias. Curiosamente, outro produto do gene POMC, a ACTH foi antigamente usada como agente anti-inflamatório, mas julgava-se que a sua ação era secundária à sua capacidade de liberar cortisol endógeno a partir das glândulas adrenais (uma ação do MC₂, [Cap. 33](#)). Atualmente, sabe-se que o cortisol é um ligante no receptor MC₃ e é provável que parte da sua atividade se deva a essa ação.

Um trabalho acerca da importância dessa área é realizado por [Patel et al. \(2011\)](#).

Comentários finais

Mesmo com a descrição, ainda que superficial apresentada aqui e nos [Capítulos 6 e 17](#), deve ser evidente para o leitor que a resposta de defesa do hospedeiro está entre as mais complicadas de todas as respostas fisiológicas. Talvez isso não seja surpreendente, dada a importância central da sua missão para a sobrevivência do organismo. Pela mesma razão, também é compreensível que tantos e vários mediadores orquestram essa operação. Que a atividade de vários desses mediadores possa ser aparentemente bloqueada em observações experimentais e gerar pouco ou nenhum efeito sobre o início ou o resultado da inflamação, apontando para a redundância de muitos dos sistemas componentes e explicando, pelo menos até certo ponto, porque, até ao advento das terapias baseadas em anticorpos ([Caps. 26 e 59](#)), a nossa capacidade para conter os piores danos causados pela doença inflamatória crônica era muito limitada.

Referências e leitura complementar

- Chung, K. F. Drugs to suppress cough. *Expert. Opin. Invest. Drugs*. 2005; 14:19–27. (Revisão útil dos tratamentos da tosse, com uma seção sobre o papel dos antagonistas dos receptores de neurocinina e bradicinina)
- Dinarello, C. A., Simon, A., van der Meer, J. W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2012; 11:633–652. (Estudo extremamente extenso sobre o papel de IL-1 na doença e os benefícios terapêuticos que podem advir do bloqueio da sua ação. Escrito por pioneiros desta área. Bons diagramas)
- Gerard, C., Rollins, B. Chemokines and disease. *Nat. Immunol*. 2001; 2:108–115. (Discute as doenças associadas à ativação inapropriada da rede de quimiocinas e algumas implicações terapêuticas; descreve como os vírus resistem às respostas imunológicas mimetizando as quimiocinas ou seus receptores)
- Horuk, R. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001; 12:313–335. (Revisão abrangente que analisa observações recentes de pesquisas sobre os receptores de quimiocinas; descreve as propriedades moleculares, fisiológicas e bioquímicas de cada receptor de quimiocina)
- IUPHAR/BPS. *Guide to Pharmacology*. www.guidetopharmacology.org/. (Guia dos alvos farmacológicos e das substâncias que atuam em cada um deles.)

- Jaffer, U., Wade, R. G., Gourlay, T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 2010; 2:161–175. (Resenha de fácil leitura sobre o papel das citocinas no SIRS, incluindo uma boa revisão sobre a biologia das citocinas. Alguns bons diagramas)
- Luster, A. D. Mechanisms of disease: chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:436–445. (Excelente revisão; diagramas excepcionais)
- Mackay, C. R. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat. Immunol.* 2001; 2:95–101. (Apresentação clara e elegante do papel das quimiocinas na interação entre as células endoteliais e os leucócitos, do controle das respostas imunológicas primárias e da interação entre as células T e B, das células T nas doenças inflamatórias e da subversão viral das respostas imunológicas)
- Maggi, C. A. Pharmacology of the efferent function of primary sensory neurones. In: Geppetti P, Holzer P, eds. *Neurogenic inflammation*. London: CRC Press, 1996. (Trabalho valioso. Discute a inflamação neurogênica, a liberação de neuropeptídeos pelos nervos sensitivos e os mediadores da inflamação. Discute os agentes que inibem a liberação e a modulação farmacológica da liberação mediada por receptores)
- Murphy, P. M. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat. Immunol.* 2001; 2:116–122. (Excelente descrição da interação entre o sistema imunológico e os vírus)
- Patel, H. B., Montero-Melendez, T., Greco, K. V., Perretti, M. Melanocortin receptors as novel effectors of macrophage responses in inflammation. *Front. Immunol.* 2011; 2:41–46. (Estudo sucinto e de fácil leitura sobre o papel das melanocortinas na resolução inflamatória, com ênfase no papel do receptor MC₃. Diagramas úteis)
- Pease, J. E., Williams, T. J. The attraction of chemokines as a target for specific anti-inflammatory therapy. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147(Suppl. 1):S212–S221. (Revisão muito boa sobre a história da pesquisa sobre quimiocinas, com especial ênfase na sua ação potencial como alvo para fármacos)
- Perretti, M., D'Acquisto, F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9:62–70. (Explora a função da proteína regulada por glucocorticóides anexina 1 no controle da resolução da inflamação. Fácil leitura e bons diagramas)
- Pisi, G., Olivieri, D., Chetta, A. The airway neurogenic inflammation: clinical and pharmacological implications. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2009; 8:176–181.
- Rodi, D., Couture, R., Ongali, B., et al. Targeting kinin receptors for the treatment of neurological diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11:1313–1326. (Uma visão geral da função potencial dos antagonistas dos receptores de cininas nas doenças neurológicas, abordando particularmente aqueles com origem imunológica)
- Schulze-Topphoff, U., Prat, A. Roles of the kallikrein/kinin system in the adaptive immune system. *Int. Immunopharmacol.* 2008; 8:155–160. (Visão geral atualizada desses mediadores, particularmente no que diz respeito ao seu envolvimento na resposta adaptativa)

Livros

- Murphy, K. M., Travers, P., Walport, M. *Janeway's Immunobiology*, eighth ed. London: Taylor & Francis; 2011. (A classic textbook now completely updated and available as an e-book also. Excellent diagrams)

¹No caso do invertebrado *Aplysia*, um precursor proteico contém 28 cópias do mesmo peptídeo curto.

²Trata-se de uma condição séria e dolorosa, na qual as enzimas proteolíticas são liberadas a partir das células pancreáticas, iniciando cascatas que liberam, entre outras substâncias, bradicinina.

³É provável que o leitor esperasse que a evolução pudesse ter gerado mais exemplos de antagonistas endógenos de receptores como reguladores fisiológicos, mas com exceção do IL-1ra, eles são usados apenas como toxinas direcionadas contra outras espécies.

⁴MCP, proteína quimiotática de monócitos (*monocyte chemoattractant protein*); RANTES - regulado na ativação, expresso e secretado pela célula T (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*). (Não nos culpe!)

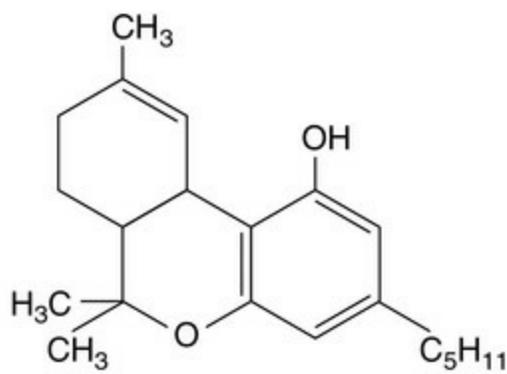
Canabinoides

Considerações gerais

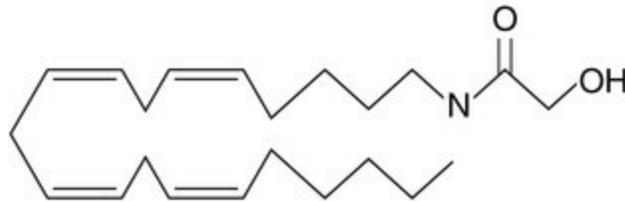
O atual interesse na farmacologia dos canabinoides começou com a descoberta de que o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) é o princípio ativo principal da *cannabis* e cresceu com a descoberta de receptores canabinoides específicos – denominados receptores CB – e de ligantes endógenos (endocanabinoides), juntamente com os mecanismos relativos à síntese e eliminação. Os fármacos que atuam nesse sistema endocanabinoide possuem um potencial terapêutico considerável. Neste capítulo vamos nos focar nos canabinoides derivados de plantas, receptores canabinoides, endocanabinoides, funções fisiológicas, mecanismos patológicos, ligantes sintéticos e potenciais aplicações clínicas. Informações mais detalhadas são fornecidas por [Kano et al. \(2009\)](#). A farmacologia dos canabinoides no sistema nervoso central (SNC) é discutida nos [Capítulos 38, 48 e 49](#).

Canabinoides derivados de plantas e seus efeitos farmacológicos

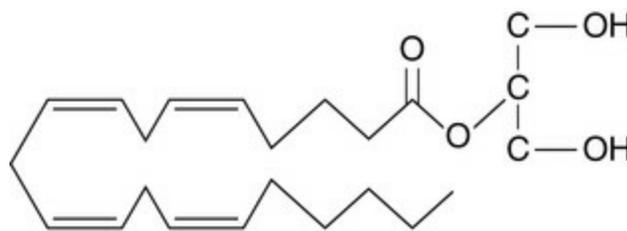
A *Cannabis sativa*, ou cânhamo, tem sido utilizada por suas propriedades psicoativas por milhares de anos ([Cap. 48](#)). Seu uso medicinal era defendido na antiguidade, mas o interesse somente voltou à tona em 1964, com a identificação do Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC, ver [Fig 19.1](#)) como o principal componente psicoativo. Os extratos de *cannabis* contêm numerosos compostos relacionados, denominados canabinoides, a maioria dos quais insolúveis em água. Os canabinoides mais abundantes são o THC, seu precursor *canabidiol*, e o *canabinol*, um produto de decomposição formado espontaneamente a partir do THC. O canabidiol e o canabinol não possuem as propriedades psicoativas do THC, mas podem apresentar atividade anticonvulsivante e induzir o metabolismo hepático de fármacos ([Cap. 9](#)).



Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC)



Anandamida



2-Araquidonoil glicerol (2-AG)

FIG. 19.1 Estruturas do Δ^9 -tetra-hidrocanabinol e de dois endocanabinoides.

Efeitos farmacológicos

O THC atua principalmente no sistema nervoso central (SNC), produzindo uma mescla de efeitos psicotomiméticos e depressores, juntamente com vários efeitos autonômicos mediados centralmente. Os principais efeitos subjetivos em seres humanos consistem nos seguintes:

- Sensações de relaxamento e bem-estar, similares ao efeito do etanol, mas sem a imprudência e a agressividade associadas. (A insensibilidade ao risco é uma característica importante da intoxicação pelo álcool e é frequentemente um fator nos acidentes automobilísticos. Os usuários de *cannabis* são, em geral, menos propensos a acidentes – apesar de seu desempenho motor ficar prejudicado de forma semelhante – embora a *cannabis* contribua para um número significante de mortes na estrada a cada ano.)
- Impressões de consciência sensorial aguçada, com sons e visões parecendo mais intensos e fantásticos.

- Esses efeitos são similares, mas usualmente menos pronunciados que aqueles produzidos por drogas psicotomiméticas, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD; [Cap. 48](#)). Os indivíduos relatam que o tempo passa de forma extremamente lenta. As sensações alarmantes e ilusões paranoides que frequentemente ocorrem com o LSD raramente são experimentadas com a *cannabis*. No entanto, estudos epidemiológicos apoiam uma associação entre o uso “pesado” da *cannabis* na adolescência e o subsequente distúrbio psiquiátrico ([Rubino et al., 2012](#)).

Os efeitos centrais que podem ser diretamente mensurados nos estudos em seres humanos e animais incluem:

- comprometimento da memória de curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples – as percepções subjetivas de autoconfiança e criatividade aumentada não se refletem no desempenho real.
- prejuízo da coordenação motora (p. ex., desempenho na direção de veículos).
- catalepsia – adoção de posturas fixas não naturais.
- hipotermia.
- analgesia.
- ação antiemética ([Cap. 30](#)).
- aumento do apetite ([Cap. 32](#)).

Os principais efeitos periféricos da *cannabis* são:

- taquicardia, que pode ser evitada por fármacos que bloqueiam a transmissão simpática.
- vasodilatação, que é particularmente marcante nos vasos do olho (vasos da esclera e conjuntiva), produzindo um aspecto de congestão sanguínea característico dos fumantes de *cannabis*.
- redução da pressão intraocular.
- bronco dilatação.

Farmacocinética e aspectos analíticos

O efeito da *cannabis* ingerida pelo fumo leva cerca de 1 hora para se desenvolver completamente e dura por 2 a 3 horas. Uma pequena fração do THC é convertida para 11-hidroxi-THC, que é mais ativo que o THC em si e provavelmente contribui para o efeito farmacológico do fumo de *cannabis*, mas a maior parte é convertida em metabólitos inativos que são submetidos a conjugação e recirculação entero-hepática. Sendo altamente lipofílicos, o THC e seus metabólitos são sequestrados na gordura do organismo, e a eliminação detectável prossegue por várias semanas após uma única dose.

Efeitos adversos

Na superdosagem o THC é relativamente seguro, causando sonolência e confusão, mas não uma depressão respiratória ou cardiovascular que tragam ameaça à vida. Nesse aspecto, é mais seguro que a maioria das substâncias de abuso, particularmente os opioides e o etanol. Mesmo em baixas doses, o THC e derivados sintéticos como a

nabilona (licenciada para as náuseas e vômitos causados por quimioterapia citotóxica) causam euforia e sonolência, algumas vezes acompanhadas por distorção sensorial e alucinações. Esses efeitos, juntamente com as restrições legais ao uso da *cannabis*, têm impedido a ampliação do uso terapêutico dos canabinoides. No entanto, a recente aprovação regulatória do extrato de *cannabis* como complemento do tratamento da espasticidade na esclerose múltipla, em diversos países, pode antecipar uma expansão das potenciais indicações clínicas, algumas das quais estão sendo investigadas.



Cannabis

- O principal componente ativo é o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) + um metabólito 11-hidroxi farmacologicamente ativo.
- Os efeitos no sistema nervoso central incluem tanto efeitos depressores quanto psicotomiméticos.
- As experiências subjetivas incluem euforia e uma sensação de relaxamento, com consciência sensorial aguçada.
- Testes objetivos mostram comprometimento do aprendizado, da memória e do desempenho motor, incluindo capacidade de direção prejudicada.
- O THC também mostra atividade analgésica e antiemética; causa ainda catalepsia e hipotermia em testes com animais.
- Os efeitos periféricos incluem vasodilatação, redução da pressão intraocular e broncodilatação.
- Os canabinoides são menos propensos a causar dependência do que os opioides, a **nicotina** ou o **álcool**, porém podem apresentar efeitos psicológicos em longo prazo.

Em roedores, o THC produz efeitos teratogênicos e mutagênicos, tendo sido relatada em seres humanos uma incidência aumentada de lesões cromossômicas em leucócitos circulantes. Tais lesões não são, contudo, de maneira alguma, exclusivas da *cannabis*, não tendo os estudos epidemiológicos mostrado aumento do risco de malformações fetais ou de câncer entre usuários de *cannabis*.

Tolerância e dependência

A tolerância à *cannabis* e a dependência física ocorrem apenas em um grau menor e, principalmente, em usuários persistentes. Os sintomas da abstinência são similares aos da supressão de etanol ou opioides, como náuseas, agitação, irritabilidade, confusão, taquicardia e sudorese, mas são relativamente suaves e não causam ânsia compulsiva de consumir a droga. A dependência psicológica de fato ocorre com a *cannabis*, mas compele menos que as principais drogas de abuso ([Cap. 49](#)), sendo discutível se a *cannabis* deve ser classificada como viciante ([Fattore et al., 2008](#)).

Receptores canabinoides

Originalmente concebeu-se que os canabinoides, sendo altamente lipossolúveis, atuariam de forma similar aos anestésicos gerais. Todavia, em 1988, demonstrou-se uma ligação saturável de alta afinidade de um canabinoide marcado com trítio em membranas preparadas a partir de homogeneizados de cérebro de rato. Isso levou à identificação de receptores canabinoides específicos no cérebro. Estes são atualmente denominados receptores CB₁, para distingui-los dos receptores CB₂, subsequentemente identificados em tecidos periféricos. Os receptores canabinoides são membros típicos da família dos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3). Os receptores CB₁ são vinculados, via G_{i/o}, à inibição da adenilil ciclase e de canais de cálcio operados por voltagem, e à ativação de canais de potássio retificadores de entrada sensíveis à proteína G (GIRK, do inglês, *G-protein-sensitive inward-rectifying potassium channels*), causando hiperpolarização da membrana (Fig. 19.2). Esses efeitos são similares àqueles mediados por receptores opioides (Cap. 42). Os receptores CB₁ estão localizados na membrana plasmática das terminações nervosas e inibem a liberação de transmissor pelas terminações pré-sinápticas, que é causada pela despolarização e pela entrada de Ca²⁺ (Cap. 4). Os receptores CB também influenciam a expressão gênica, tanto diretamente, pela ativação da proteína quinase ativada por mitógenos, quanto indiretamente, pela redução da atividade da proteína quinase A, em consequência da atividade reduzida da adenilil ciclase (Cap. 3).

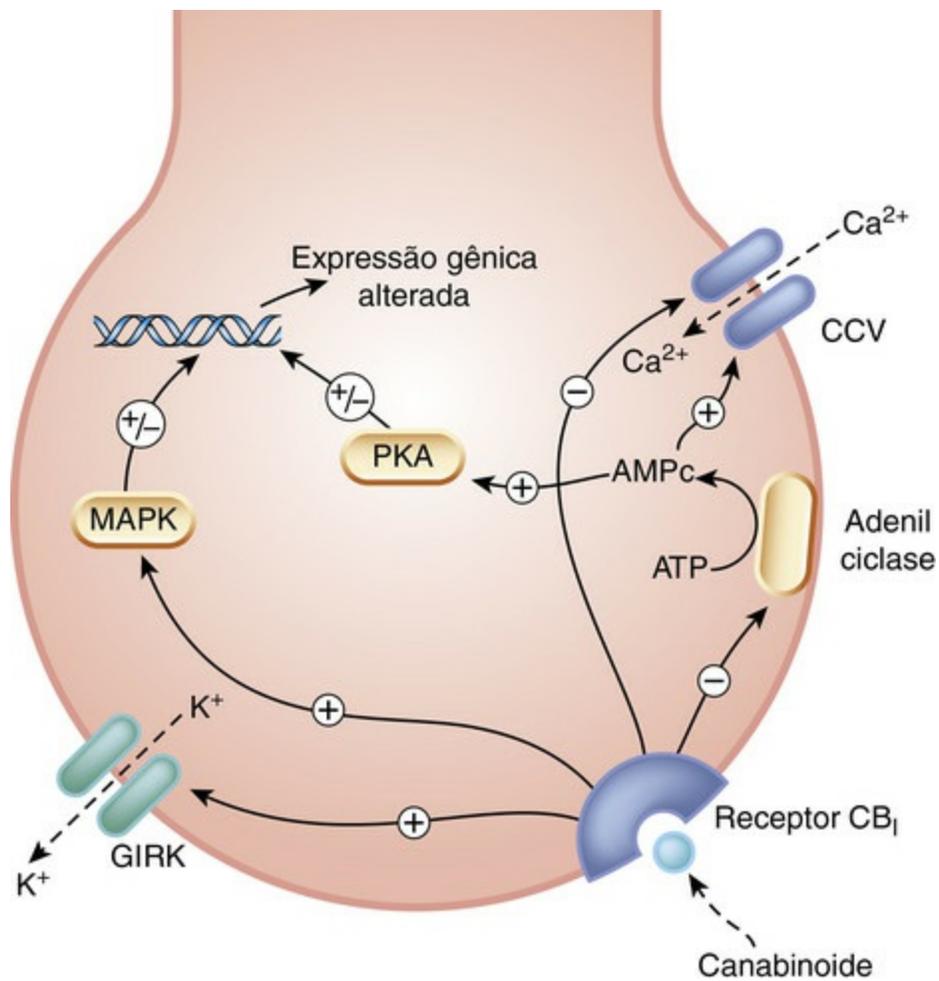


FIG. 19.2 Ações celulares dos canabinoides.

A ativação do receptor CB_1 inibe a liberação de neurotransmissor via inibição da entrada de Ca^{2+} e hiperpolarização em função da ativação dos canais de potássio. Ocorre também alteração da expressão gênica. GIRK, canal de potássio sensível à proteína G; MAPK, proteína quinase ativada por mitógenos; PKA, proteína quinase A; CCV, canal de cálcio controlado por voltagem. (Redesenhado de Devane et al., 1992.)

Os receptores CB_1 são abundantes no cérebro, em número semelhante ao dos receptores do glutamato e GABA – os principais neurotransmissores centrais, excitatório e inibitório respectivamente (Cap. 38). Eles não estão homoganeamente distribuídos, mas concentrados no hipocampo (relevante para os efeitos dos canabinoides sobre a memória), cerebelo (relevante para a perda de coordenação), hipotálamo (importante no controle do apetite e da temperatura corporal; Cap. 32 e adiante), substância negra, vias dopaminérgicas mesolímbicas que foram implicadas na “recompensa” psicológica (Cap. 49) e em áreas de associação do córtex cerebral. Existe uma relativa escassez de receptores CB_1 no tronco encefálico, consistente com o fato de não haver depressão grave da função respiratória ou cardiovascular com os canabinoides. Em nível celular, os receptores CB_1 estão localizados pré-sinápticamente e inibem a liberação de transmissores, conforme explicado na Figura 19.2. Assim como os opioides, eles podem, contudo, aumentar a atividade de algumas vias neuronais pela inibição de conexões inibitórias, incluindo interneurônios GABAérgicos no hipocampo e na amígdala.

Além de sua bem identificada localização no SNC, os receptores CB_1 também são expressos em tecidos periféricos, incluindo células endoteliais, adipócitos e nervos

periféricos. Os canabinoides promovem lipogênese por meio de ativação dos receptores CB₁, uma ação que pode contribuir para o seu efeito sobre o peso corporal (DiPatrizio & Piomele, 2012).

O receptor CB₂ possui apenas cerca de 45% de homologia de aminoácidos com o CB₁ e está localizado principalmente no tecido linfoide (baço, tonsilas e timo, bem como linfócitos e monócitos circulantes e mastócitos dos tecidos). Os receptores CB₂ também estão presentes na micróglia – células imunológicas do SNC que, quando ativadas, contribuem para a dor crônica (Cap. 37). A localização de receptores CB₂ nas células do sistema imunológico era inesperada, mas pode responder pelos efeitos inibitórios da *cannabis* sobre a função imunológica. Os receptores CB₂ diferem dos receptores CB₁ em relação à sua responsividade aos ligantes canabinoides (Tabela 19.1). Eles estão vinculados via G_{i/o} à adenilil ciclase, canais GIRK e proteína quinase ativada por mitógenos similarmente aos receptores CB₁, mas não aos canais de cálcio operados por voltagem (que não são expressos em células imunológicas). Até o momento, pouco se conhece sobre sua função. Eles estão presentes em lesões ateroscleróticas (Cap. 22), e os agonistas CB₂ possuem efeitos antiateroscleróticos (Mach & Steffens, 2008).

Tabela 19.1

Endocanabinoides definidos e possíveis

Endocanabinoide	Seletividade
Endocanabinoides definidos	
Anandamida	CB ₁ > CB ₂
2-Araquidonoil glicerol	CB ₁ = CB ₂
Candidatos endocanabinoides menos bem estabelecidos	
Virodamina	CB ₂ > CB ₁
Noladina	CB ₁ >> CB ₂
N-Araquidonoil dopamina	CB ₁ >> CB ₂

Surpreendentemente,¹ alguns endocanabinoides mostraram capacidade de ativar receptores vaniloides, que são receptores ionotrópicos que estimulam terminações nervosas nociceptivas (Cap. 42). Outros receptores acoplados à proteína G, não identificados até o momento, também estão envolvidos, pois os canabinoides exibem ações analgésicas e ativam proteínas G no cérebro de camundongos “nocaute” para CB₁, apesar da ausência de receptores CB₁.

Endocanabinoides

A descoberta de receptores canabinoides específicos levou à busca de mediadores endógenos. O primeiro sucesso foi registrado por uma equipe que avaliou frações de extratos de cérebro de porco quanto à capacidade de deslocar um ligante radiomarcado

de receptor canabinoide (Devane *et al.*, 1992). Isto levou à purificação da *N-araquidoniletanolamida*, um mediador eicosanoide (Cap. 18), cuja estrutura é mostrada na Figura 19.1, e batizada como *anandamida*.² A anandamida não só deslocou o canabinoide marcado das membranas sinaptossômicas no ensaio de ligação (*binding*), como também inibiu contrações evocadas eletricamente no canal deferente de camundongos, um bioensaio para canabinoides psicotrópicos (Fig. 19.3). Poucos anos após, foi identificado um segundo endocanabinoide, o *2-araquidonoil glicerol* (2-AG, Fig. 19.1) e, mais recentemente, três novos candidatos endocanabinoides com seletividades distintas para os receptores CB₁/CB₂ (Fig. 19.1) foram adicionados à lista (Tabela 19.1). Os endocanabinoides são produzidos “sob demanda”, à semelhança dos eicosanoides (Cap. 18), em vez de serem pré-sintetizados e armazenados para liberação quando necessário.

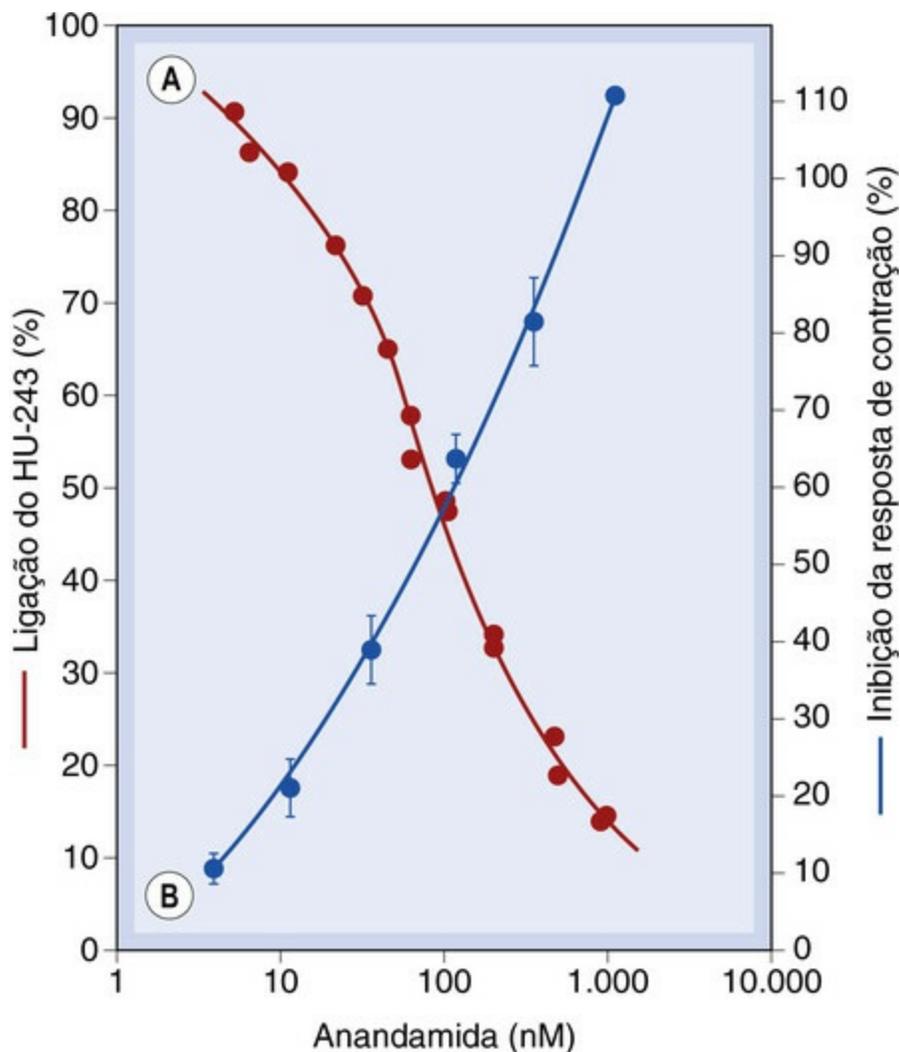


FIG. 19.3 Anandamida como um endocanabinoide.

Anandamida é um canabinoide endógeno. [A] Inibição competitiva da ligação do HU-243 tritiado (um ligante de receptor canabinoide) a membranas sinaptossômicas de cérebro de rato pela anandamida natural (círculos vermelhos, ordenados à esquerda). [B] Inibição da resposta de contração do ducto deferente (um bioensaio para canabinoides) pela anandamida natural. Observe a similaridade entre a ligação e a bioatividade (símbolos azuis, ordenados à direita). (Redesenhado de Devane *et al.*, 1992.)

Biossíntese dos endocanabinoides

A [Figura 19.4](#) resume a biossíntese da anandamida e do 2-AG. Um relato mais completo da biossíntese e da degradação foi realizado por [Di Marzo \(2008\)](#).

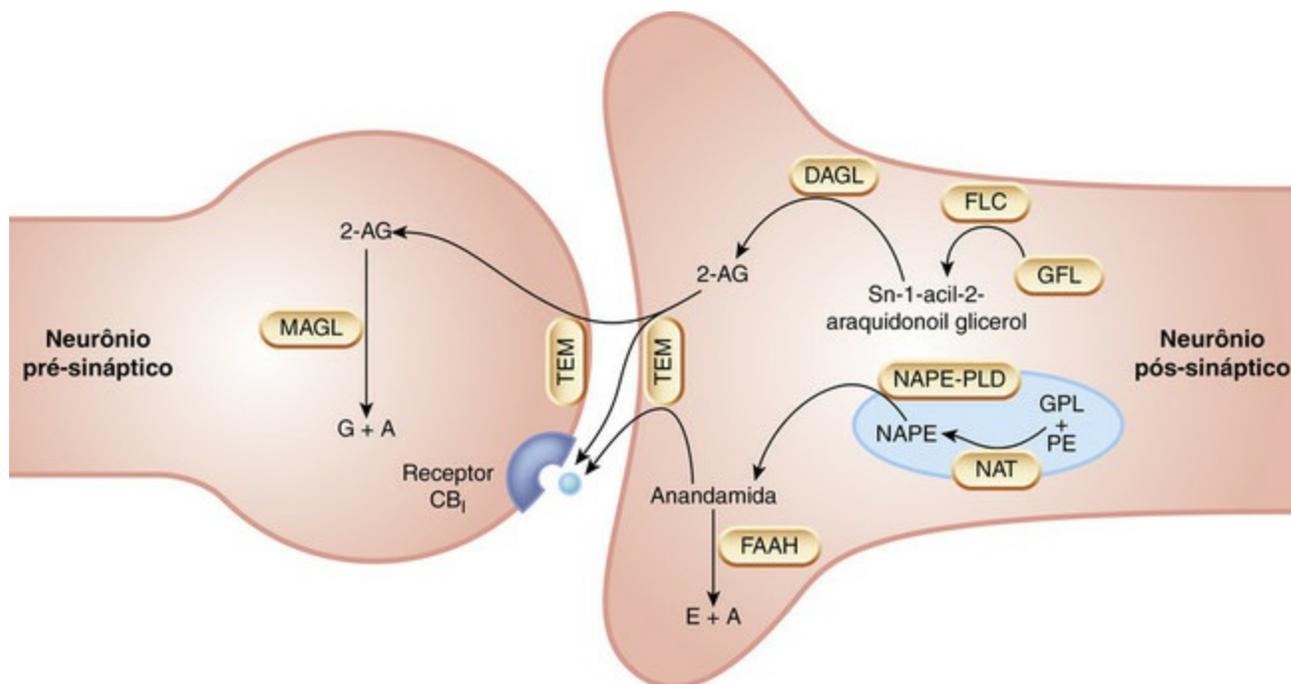


FIG. 19.4 Biossíntese e inativação dos endocanabinoides.

2-AG, 2-araquidonoil glicerol; A, ácido araquidônico; DAGL, diacilglicerol lipase; E, etanolamina; TEM, transportador endocanabinoide de membrana; FAAH, ácido graxo amida hidrolase; GPL, glicerofosfolípido; MAGL, monoacil glicerol lipase; NAPE, *N*-acil-fosfatidiletanolamina; NAPE-PLD, fosfolipase D específica da *N*-acil-fosfatidiletanolamina; NAT, *N*-acil-transferase; PE, fosfatidiletanolamina; FLC, fosfolipase C; G, glicerol.

▼ A anandamida é formada por uma fosfolipase D (PLD) distinta, seletiva para a *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE, do inglês, *N-acyl-phosphatidylethanolamine*), mas com uma baixa afinidade por outros fosfolípidos de membrana, sendo conhecida como NAPE-PLD. Esta enzima é uma zinco-metalo-hidrolase estimulada pelo Ca^{2+} e também por poliaminas. Procuram-se inibidores seletivos para a NAPE-PLD. Os precursores são produzidos por uma transacilase não caracterizada até o momento, mas sensível ao Ca^{2+} , que transfere um grupamento acil da posição *sn*-1 dos fosfolípidos para o átomo de nitrogênio da fosfatidiletanolamina.

O 2-AG é também produzido pela hidrólise de precursores derivados do metabolismo fosfolípido. As enzimas-chave são duas diacilglicerol lipases *sn*-1-seletivas (DAGL- α e DAGL- β), que pertencem à família das serina-lipases. Ambas as enzimas, assim como a NAPE-PLD, são sensíveis ao Ca^{2+} , o que é coerente com a atividade do Ca^{2+} intracelular agindo como estímulo fisiológico para a síntese de endocanabinoides. As DAGLs estão localizadas em axônios e terminações axônicas pré-sinápticas durante o desenvolvimento, mas localizam-se pós-sinápticamente em dendritos e corpos celulares de neurônios adultos, em conformidade com o papel do 2-AG no crescimento neuronal e com o papel de mediador retrógrado (pág. 235) no

cérebro adulto.

Pouco se conhece, até o momento, sobre a biossíntese dos mais recentes candidatos endocanabinoides noladina, virodamina e *N*- araquidonoil-dopamina. É possível a existência de interconversão não enzimática, pH-dependente, entre virodamina e anandamida, o que poderia resultar em uma alternância entre as respostas mediadas por CB₂ e CB₁ ([Tabela 19.1](#)).

Término do sinal endocanabinoide

Os endocanabinoides são rapidamente captados do espaço extracelular. Sendo lipossolúveis, difundem-se através das membranas plasmáticas a favor do gradiente de concentração. Há também evidências de um mecanismo de transporte facilitado, saturável, dependente da temperatura, para a anandamida e o 2-AG, denominado “transportador de membrana de endocanabinoide”, para o qual já foram desenvolvidos inibidores seletivos da captação (p. ex., UCM-707). As vias do metabolismo dos canabinoides estão resumidas na [Figura 19.4](#). A enzima-chave para a anandamida é uma serina hidrolase microssômica conhecida como ácido graxo amida hidrolase (FAAH, do inglês, *fatty acid amide hydrolase*). A FAAH converte a anandamida em ácido araquidônico mais etanolamina e também hidrolisa o 2-AG, produzindo ácido araquidônico e glicerol.

O fenótipo de camundongos “nocaute” para FAAH fornece alguns indícios da fisiologia dos endocanabinoides; tais camundongos possuem maior conteúdo de anandamida cerebral e um aumentado limiar de dor. Inibidores seletivos da HAAG possuem propriedades analgésicas e ansiolíticas em camundongos (o [Cap. 44](#) explica como os medicamentos são testados em roedores com relação a propriedades ansiolíticas). Ao contrário da anandamida, o conteúdo de 2-AG no cérebro não aumenta em animais “nocaute” para FAAH, indicando a provável importância de outra rota do metabolismo do 2-AG. Outras possíveis rotas do metabolismo incluem esterificação, acilação e oxidação pela ciclo-oxigenase-2, originando prostaglandina-etanolamidas (“prostamidas”), ou pela 12 ou 15-lipoxigenase ([Cap. 18](#)).

Mecanismos fisiológicos

Os estímulos que liberam endocanabinoides, levando à ativação dos receptores CB₁, e sua vinculação com eventos posteriores, incluindo efeitos comportamentais ou psicológicos, não estão completamente definidos. A concentração aumentada de Ca²⁺ intracelular é, provavelmente, um importante gatilho celular porque, como mencionado na [pág. 233](#) o Ca²⁺ ativa a NAPE-PLD e outras enzimas envolvidas na biossíntese de endocanabinoides.

A ativação dos receptores CB está envolvida em um fenômeno conhecido como *supressão da inibição induzida por despolarização* (DSI, do inglês, *depolarisation-induced suppression of inhibition*). A DSI ocorre em células piramidais do hipocampo; quando estas são despolarizadas por um estímulo excitatório, ocorre supressão do estímulo inibitório mediado pelo GABA para as células piramidais, gerando um fluxo retrógrado de informações da célula piramidal despolarizada para os axônios inibitórios que terminam

nesta. Tal fluxo reverso de informações da célula pós-sináptica para a célula pré-sináptica é uma característica de outros casos de plasticidade neuronal, tais como a “sonação temporal” (*wind-up*) nas vias nociceptivas (Fig. 42.3) e a potencialização a longo prazo no hipocampo (Fig. 38.7). A DSI é bloqueada pelo antagonista CB₁ rimonabanto. A localização pré-sináptica dos receptores CB₁ e as distribuições celulares das enzimas DAGL e MAGL (Fig. 19.4) compatibilizam-se bem com a ideia de que o endocanabinoide 2-AG poderia ser um mensageiro “retrógrado” na DSI (Fig. 39.8).

As ações neuromoduladoras dos endocanabinoides poderiam influenciar uma ampla gama de atividades fisiológicas, incluindo a nocicepção e as funções cardiovascular, respiratória e gastrointestinal. Acredita-se que as interações dos endocanabinoides com hormônios hipotalâmicos influenciam a ingestão de alimentos e a função reprodutiva. Os modelos de camundongos “nocaute” para os receptores CB apoiam a proposta de papéis importantes e balanceados da sinalização endocanabinoide na fertilidade em homens e mulheres e estão implicados na espermatogênese, fertilização, desenvolvimento pré-implantação do embrião recém-formado, e crescimento durante a implantação e pós-implantação do embrião (Battista *et al.*, 2012). Os efeitos dos endocanabinoides sobre a ingestão de alimentos são de particular interesse, devido à importância da obesidade (Cap. 32).

Envolvimento patológico

Há evidências, tanto em animais experimentais quanto em tecidos humanos, de que a sinalização endocanabinoide está alterada em várias doenças neurodegenerativas (Cap. 40). Outras doenças em que têm sido verificadas anomalias da sinalização canabinoide em tecidos humanos, bem como em modelos experimentais, incluem choque hipotensivo (tanto hemorrágico quanto séptico; Cap. 22), cirrose avançada do fígado (em que há evidências de que a vasodilatação é mediada por endocanabinoides atuando em receptores CB₁ vasculares – ver Batkai *et al.*, 2001), aborto (Battista *et al.*, 2012) e neoplasias malignas. Parece provável que, em alguns distúrbios, a atividade endocanabinoide constitui um mecanismo compensatório que limita a progressão da doença ou a manifestação dos sintomas, ao passo que, em outras, ela pode ser um “excesso de coisa boa” e em realidade contribui para a progressão da doença. Consequentemente, pode haver um lugar na terapêutica para medicamentos que potencializem ou inibam o sistema canabinoide (ver Di Marzo & Petrosino, 2007, para uma discussão mais completa).

Canabinoides sintéticos

Os agonistas de receptores canabinoides foram desenvolvidos nos anos 1970 na expectativa de que eles se provassem úteis analgésicos não opioides/não AINEs (Caps. 42 e 26, respectivamente, sobre as limitações dos opioides e dos AINEs), mas efeitos adversos, particularmente sedação e prejuízo da memória, eram problemáticos. Não obstante, um desses fármacos, a **nabilona**, é algumas vezes utilizado clinicamente para as

náuseas e vômitos causados pela quimioterapia citotóxica, caso estes não respondam aos antieméticos convencionais (Cap. 30). Além disso, os agonistas canabinoides sintéticos (p. ex., especiarias) têm sido usados para “curtir ondas” de modo permitido por lei. Foram introduzidas mais de 20 dessas substâncias no Reino Unido, em 2012-13, em uma tentativa de contornar a lei da posse de *cannabis*. A clonagem dos receptores CB₂ e a sua ausência em células neuronais cerebrais normais levaram à síntese de agonistas CB₂ seletivos, na expectativa de que estes não apresentassem os efeitos adversos relacionados ao SNC dos canabinoides de plantas. Vários desses fármacos estão sendo investigados quanto ao possível uso na dor inflamatória e neuropática.



Sistema endocanabinoide

- Os receptores canabinoides (CB₁, CB₂) são acoplados à proteína G (G_{i/o}).
- A ativação de CB₁ inibe a adenilil ciclase e os canais de cálcio, e ativa canais de potássio, inibindo a transmissão sináptica.
- O receptor periférico (CB₂) é expresso principalmente em células do sistema imunológico.
- Agonistas e antagonistas seletivos foram desenvolvidos.
- Os ligantes endógenos para os receptores CB são conhecidos como endocanabinoides. São chamados de mediadores eicosanoides (Cap. 18).
- Os endocanabinoides mais bem estabelecidos são a anandamida e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) com muitas funções, entre as quais atuação como mediadores “retrógrados”, passando informações dos neurônios pós-sinápticos para os pré-sinápticos.
- A principal enzima que inativa a anandamida é a ácido graxo amida hidrolase (FAAH).
- Um suposto “transportador endocanabinoide de membrana” pode transportar canabinoides a partir de neurônios pós-sinápticos, onde são sintetizados, para a fenda sináptica, onde têm acesso aos receptores CB₁, e para o interior dos terminais pré-sinápticos, onde o 2-AG é metabolizado.
- Camundongos “nocaute” para FAAH possuem conteúdo cerebral aumentado de anandamida e maior limiar de dor; inibidores seletivos da FAAH possuem propriedades analgésicas e ansiolíticas, o que vincula os endocanabinoides com nocicepção e ansiedade.

O primeiro antagonista seletivo do receptor CB₁, o **rimonabanto**, também possui propriedades de agonista inverso em alguns sistemas. Foi licenciado na Europa para o tratamento da obesidade e havia expectativas de que ajudasse a promover a abstinência do tabaco, mas foi retirado por ter causado problemas psiquiátricos, incluindo depressão.

Inibidores sintéticos da captação e/ou do metabolismo dos endocanabinoides têm apresentado efeitos potencialmente úteis em modelos animais de dor, epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, ansiedade e diarreia.

Aplicações clínicas

Os usos clínicos dos medicamentos que atuam no sistema canabinoide permanecem controversos, mas, tanto no Reino Unido quanto nos Estados Unidos, os canabinoides têm sido utilizados como antieméticos e para favorecer o ganho de peso em pacientes com doenças crônicas, como HIV-AIDS e neoplasias malignas. O extrato de *cannabis* (**sativex**) é usado para tratar a espasticidade em pacientes com esclerose múltipla ([Borgelt et al., 2013](#)). Os eventos adversos foram geralmente suaves nas doses usadas – ver [UK MS Research Group \(2003\)](#). Os endocanabinoides foram implicados em choque e hipotensão na doença hepática ([Malinowska et al., 2008](#)) e a modulação deste sistema é um alvo terapêutico em potencial. Outros potenciais usos clínicos são fornecidos no quadro clínico a seguir.

Para além dos receptores centrais CB₁, a pesquisa continua para os receptores CB₁ do hepatócito, implicados também na obesidade e na esteatose hepática não alcoólica, e para os antagonistas periféricos seletivos ([Klumpers et al., 2013](#)).



Usos clínicos potenciais e reais dos agonistas e antagonistas canabinoides

Os agonistas e antagonistas canabinoides estão sendo submetidos à avaliação para uma ampla gama de possíveis indicações, incluindo as seguintes.

- Agonistas:

- glaucoma (para reduzir a pressão intraocular)
- náuseas/vômitos associados à quimioterapia do câncer
- câncer e AIDS (para reduzir a perda de peso)
- dor neuropática
- traumatismo craniano
- síndrome de Tourette (para reduzir os tiques – movimentos involuntários rápidos que são uma característica desta doença)
- doença de Parkinson (para reduzir os movimentos involuntários causados por efeito adverso da **levodopa**; [Cap. 40](#)).

- Antagonistas:

- obesidade
- dependência de tabaco
- dependência de drogas
- alcoolismo.

Referências e leitura complementar

Leitura geral

- Freund, T. F., Katona, I., Piomelli, D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 2003; 83:1017–1066. *(Descrição da distribuição anatômica do receptor do canabinoide neuronal CB₁ e discussão das possíveis funções dos endocanabinoides como moléculas de sinalização sináptica retrógrada em relação à plasticidade sináptica e aos padrões de atividade em rede)*
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 2009; 89:309–380. *(Integra conhecimento farmacológico atual com conhecimento anatômico, eletrofisiológico e comportamental)*
- Wilson, R. I., Nicoll, R. A. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science.* 2002; 296:678–682.

Aspectos específicos

- Battista, N., Meccariello, R., Cobellis, G. The role of endocannabinoids in gonadal function and fertility along the evolutionary axis". *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 355:1–14.
- Bátkai, S., Járαι, Z., Wagner, J. A., et al. Endocannabinoids acting at vascular CB₁ receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat. Med.* 2001; 7:827–832. *(Ratos com cirrose apresentam pressão arterial baixa, que é elevada por um antagonista dos receptores CB₁. Comparados com fígados-controlados não cirróticos, nos fígados cirróticos humanos houve um aumento de três vezes no número de receptores CB₁ em células endoteliais vasculares isoladas)*
- Borgelt, L. M., Franson, K. L., Nussbaum, A. M., Wang, G. S. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy.* 2013; 33:195–209.
- Devane, W. A., Hanu, L., Breurer, A., et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258:1946–1949. *(Identificação de uma araquidoniletanolamida, extraída do cérebro de suínos, por métodos químicos e biológicos, como um ligante natural para o receptor de canabinoides; os autores denominaram-na anandamida)*
- Di Marzo, V. Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2008; 160:1–24. *(Revisa o conhecimento atual.)*
- Di Marzo, V., Petrosino, S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18:129–140. *(Distúrbios gastrointestinais, inflamação, neurodegeneração)*
- DiPatrizio, N. V., Piomele, D. The thrifty lipids: endocannabinoids and the neural control of energy conservation. *Trends Neurosci.* 2012; 35:403–411. *(Os endocanabinoides aumentam a ingestão de energia e diminuem o dispêndio de energia através do controle da atividade das vias neurais periférica e central envolvidas no processamento sensitivo e hedônico dos alimentos doces e gordurosos, bem como no armazenamento do seu conteúdo energético para uso futuro)*
- Fattore, L., Fadda, P., Spano, M. S., et al. Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008; 286:S97–S107. *(Mecanismos de dependência)*
- Karst, M., Salim, K., Burstein, S., et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290:1757–1762. *(O CT-3, um canabinoide potente, produz efeitos antialodínicos e analgésicos acentuados em animais. Em um estudo preliminar, cruzado e aleatório que envolveu 21 pacientes com dor neuropática crônica, o CT-3 foi eficaz em reduzir a dor neuropática crônica quando comparado com um placebo)*
- Klumpers, L. E., Fridberg, M., de Kam, M. L., et al. Peripheral selectivity of the novel cannabinoid receptor antagonist TM38837 in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 76:846–857.
- Mach, F., Steffens, S. The role of the endocannabinoid system in atherosclerosis. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20:53–57.

(Revisão)

Malinowska, B., Lupinski, S., Godlewski, G., et al. Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59:91–107.

Rubino, T., Zamberletti, E., Parolaro, D. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J. Psychopharm.* 2012; 26:SI177–SI188. (Dados disponíveis apoiam a hipótese de que o uso “pesado” de cannabis na adolescência aumenta o risco de desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos)

Steffens, S. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature.* 2005; 434:782–786. (A administração oral de THC [1 mg/kg por dia] inibe a aterosclerose em um modelo de camundongo através da ação nos receptores CB₂. Ver também “News and Views”, p. 708 do mesmo tópico, para comentários de Roth, M.D.)

Taber, K. H., Hurley, R. A. Endocannabinoids: stress, anxiety and fear. *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 2009; 21:108–113. (Revisão sucinta do envolvimento do sistema endocanabinoide na função cerebral e aplicações terapêuticas potenciais no tratamento de humor/ansiedade, doença degenerativa e lesão cerebral)

UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 362:1517–1526. (Ensaio aleatório e controlado com placebo que envolveu 667 pacientes com esclerose múltipla estável e espasticidade muscular. A duração do ensaio foi de 15 semanas. O THC e o extrato de cannabis não provocaram efeito terapêutico sobre o desfecho primário da espasticidade avaliada com uma escala de pontuação padrão, mas houve uma melhora na espasticidade e na dor relatadas pelos pacientes, fato que poderia ser clinicamente útil)

Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., for the RIO-Europe Study Group, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005; 365:1389–1397. (Um total de 1.507 pacientes com excesso de peso foram tratados com 5 ou 20 mg de rimonabanto ou placebo, diariamente, durante 1 ano, além de receberem aconselhamento nutricional: houve diminuição significativa de peso relacionada com a dose e melhora dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes tratados de modo ativo; os efeitos adversos foram leves)

¹Surpreendente porque a capsaicina, o princípio ativo da pimenta chilli, causa intensa dor em queimação, ao passo que o endocanabinoide anandamida está associado ao prazer, ou até mesmo ao êxtase... portanto, talvez não tão surpreendente, afinal!

²De uma palavra do sânscrito, significando “felicidade” + amida.

Óxido nítrico e mediadores relacionados

Considerações gerais

O óxido nítrico (NO) é um mediador ubíquo que apresenta diversas funções. É gerado a partir da L-arginina pelo óxido nítrico sintase (NOS), uma enzima que aparece nas isoformas endotelial, neuronal e induzível. Este capítulo descreve os aspectos gerais do NO, especialmente sua biossíntese, degradação e efeitos. Discutiremos evidências de que ele pode atuar como um mediador circulante, bem como um mediador local, e concluiremos com breves considerações sobre o potencial terapêutico dos fármacos que atuam na via L-arginina/NO. Outros mediadores gasosos (monóxido de carbono, sulfeto de hidrogênio)¹ são descritos de forma breve: enquanto ainda não foram produzidos fármacos terapêuticos, as suas vias são alvos farmacológicos tentadores.

¹As substâncias puras (NO, CO e H₂S) são gases à temperatura ambiente e pressão atmosférica normal, e quando o NO puro é administrado terapêuticamente (ver pág. 242 e o quadro clínico, pág. 244) é na forma de um gás; quando formados endogenamente, os gases são, como é óbvio, dissolvidos nos fluidos intra e extracelulares.

Introdução

O óxido nítrico é um radical livre gasoso formado na atmosfera durante tempestades com relâmpagos. De modo menos dramático, porém com consequências biológicas de longo alcance, forma-se também por meio de uma reação catalisada enzimaticamente entre o oxigênio molecular e a L-arginina. A convergência de várias linhas de pesquisa levou ao reconhecimento de que o NO constitui uma molécula sinalizadora chave nos sistemas cardiovascular e nervoso e apresenta função nas defesas do hospedeiro.

Uma função fisiológica do NO foi descoberta quando a biossíntese desse gás demonstrou o *fator de relaxamento derivado do endotélio* descrito por Furchgott & Zawadzki (1980) (Figs. 20.1 e 20.2). O NO é o ativador endógeno da guanilil ciclase solúvel, que leva à formação de GMP cíclico (GMPc), um importante “segundo mensageiro” (Cap. 3) em muitas células, incluindo neurônios, músculo liso, monócitos e plaquetas. O nitrogênio e o oxigênio são vizinhos na tabela periódica, e o NO compartilha várias propriedades com o O₂, em particular uma alta afinidade pelo heme e outros grupos ferro-enxofre. Essa propriedade é importante para a ativação da guanilil ciclase, que contém um grupo heme, para a inativação do NO pela hemoglobina e para a regulação da difusão do NO das

células endoteliais (que expressam a cadeia alfa da hemoglobina) para o músculo liso vascular.

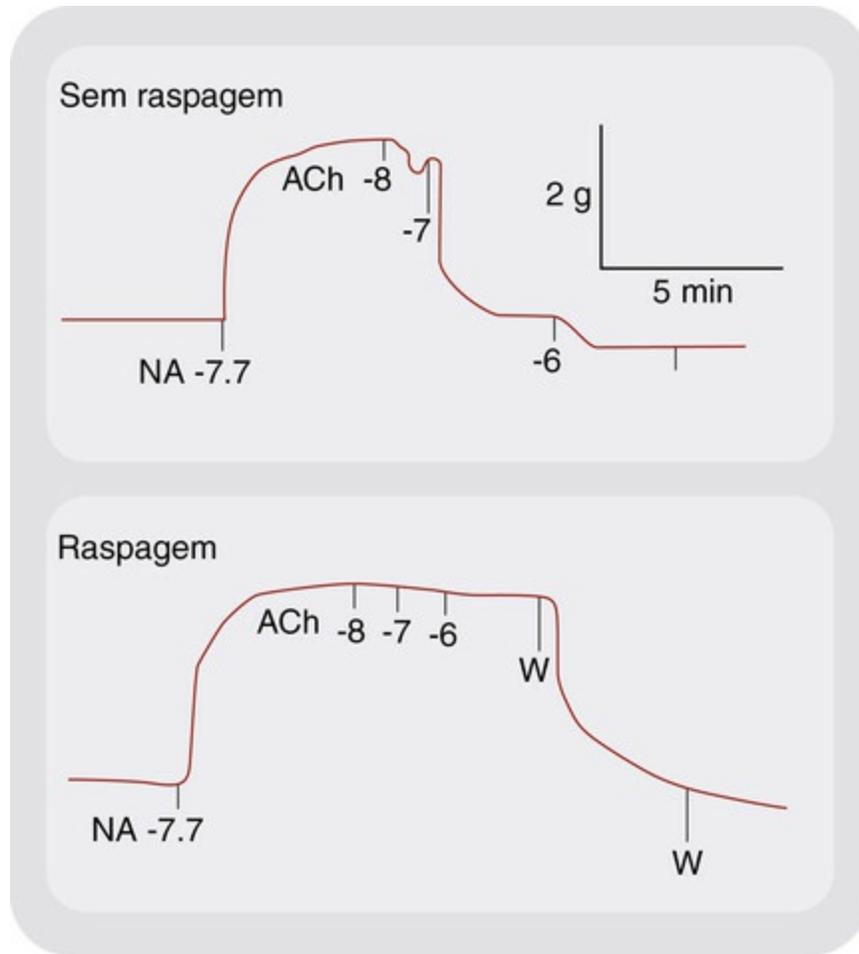


FIG. 20.1 Fator de relaxamento derivado do endotélio.

Acetilcolina (ACh) relaxa um fragmento da aorta de coelho pré-contraída com norepinefrina (NE) desde que o endotélio esteja intacto ("sem raspagem": painel superior), mas não se tiver sido removido por raspagem suave ("após raspagem": painel inferior). Os números são logaritmos das concentrações molares dos fármacos. "L" indica lavagem da preparação. (De Furchgott & Zawadzki, 1980.)

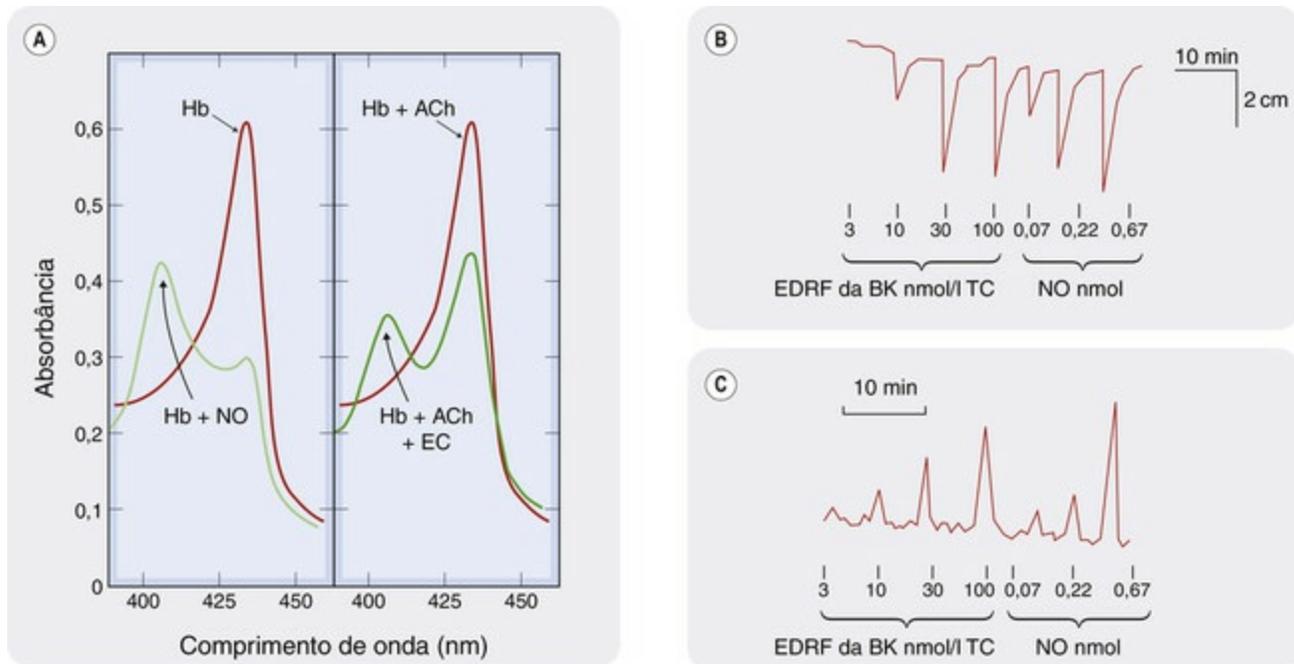


FIG. 20.2 O fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF, do inglês, *endothelium-derived relaxing factor*) está intimamente relacionado ao óxido nítrico (NO).

[A] O EDRF liberado pelas células endoteliais (CE) aórticas por ação da acetilcolina (ACh) (painel direito) tem o mesmo efeito que o autêntico NO (painel esquerdo) sobre o espectro de absorção da desoxiemoglobina (Hb). **[B]** O EDRF é liberado de uma coluna de células endoteliais em cultura pela bradicinina (BK, 3-100 nmol) aplicada através da coluna de células (TC) e relaxa uma tira de bioensaio pré-contraída e sem endotélio, como o faz o NO autêntico (traçado superior). **[C]** Um ensaio químico do NO baseado em quimioluminescência mostra a presença de concentrações similares de NO no EDRF liberado pela coluna de células, como em soluções equipotentes de NO autêntico. (De Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, et al. 1987 *Circ Res* 61, 866-879; e Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S et al. 1987 *Nature* 327, 524-526.)

O papel do NO em contextos específicos é descrito em outros capítulos: no endotélio, no [Capítulo 22](#); no sistema nervoso autônomo, no [Capítulo 12](#); como transmissor químico e mediador da excitotoxicidade no sistema nervoso central (SNC), nos [Capítulos 37-39](#); e nas reações inatas derivadas de mediadores da inflamação aguda e na resposta imunológica, no [Capítulo 17](#). Os usos terapêuticos dos nitratos orgânicos e do nitroprussiato (doadores de NO) são descritos nos [Capítulos 21 e 22](#).

Biossíntese do óxido nítrico e o seu controle

As enzimas óxido nítrico sintase (NOS) são fundamentais no controle da biossíntese do NO. Existem três isoformas conhecidas: uma forma *induzível* (iNOS ou NOS2; expressa em macrófagos e células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos, células musculares lisas de vasos e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos, tais como microrganismos invasores) e duas formas *constitutivas*, que estão presentes em condições fisiológicas no endotélio (eNOS ou NOS3)² e em neurônios (nNOS ou NOS1).³ As enzimas constitutivas geram pequenas quantidades de NO, enquanto a NOS2 produz muito mais por causa da sua alta atividade e por causa da sua abundância, pelo menos em estados patológicos associados à liberação de citocinas.

▼ Todas as três isoenzimas da NOS são dímeros. Elas são estrutural e

funcionalmente complexas, exibindo semelhanças com as enzimas do citocromo P450 (descritas no [Cap. 9](#)), que são muito importantes no metabolismo dos fármacos. Cada isoforma contém ferro protoporfirina IX (heme), flavina adenina-dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e tetra-hidrobiopterina (H_4B) em forma de grupos prostéticos ligados. Elas também ligam a L-arginina, o fosfato de nicotinamida adenina-dinucleotídeo reduzido (NADPH) e cálcio-calmodulina. Estes grupos prostéticos e ligantes controlam a estruturação da enzima para formar o dímero ativo. NOS3 é acilada dualmente por *N*-miristoilação e cisteína-palmitoilação; estas modificações pós-translacionais provocam a sua associação a membranas no complexo de Golgi e nas *cavéolas*, que são microdomínios especializados ricos em colesterol na membrana plasmática, derivados do complexo de Golgi. Nas cavéolas, a NOS3 é mantida como um complexo inativo, associada à *caveolina*, a principal proteína de membrana das cavéolas. A dissociação da caveolina ativa a enzima.

O átomo de nitrogênio no NO é derivado do grupo guanidino terminal da L-arginina. As enzimas NOS combinam as atividades de oxigenase e de redutase. O domínio oxigenase contém heme, enquanto o domínio redutase liga-se a cálcio-calmodulina. Em situações patológicas, a enzima pode sofrer uma mudança estrutural que provoca a transferência de elétrons entre os substratos, levando a um “desacoplamento” entre cofatores enzimáticos e produtos, e fazendo com que elétrons sejam transferidos para o oxigênio molecular, o que ocasiona síntese de ânion superóxido (O_2^-) em vez de NO. Este fato é importante, porque o ânion superóxido é uma espécie reativa do oxigênio e reage com o NO para formar um produto tóxico (ânion peroxinitrito, ver [pág. 241](#)).

Em geral, a L-arginina, o substrato da NOS, está em excesso no citoplasma da célula endotelial, de modo que a taxa de produção de NO é determinada mais pela atividade da enzima do que pela disponibilidade do substrato. Não obstante, doses muito altas de L-arginina podem restaurar a biossíntese do NO endotelial em algumas situações patológicas (p. ex., hipercolesterolemia), nas quais a função endotelial está comprometida. As possíveis explicações para esse paradoxo incluem:

- compartimentalização: por exemplo, existência de um reservatório distinto de substrato em um compartimento celular acessível à NOS, que pode sofrer depleção a despeito das concentrações citoplasmáticas totais de arginina aparentemente abundantes;
- competição com inibidores endógenos da NOS, tais como a *dimetil-arginina assimétrica* (ADMA, do inglês, *asymmetric dimethylarginine*; ver [pág. 242](#) e [Fig. 20.4](#)), que está elevada no plasma de pacientes com hipercolesterolemia;
- reestruturação/reativação da enzima na qual a transferência de elétrons tenha sido desacoplada da L-arginina, em consequência de ação de concentrações suprafisiológicas de L-arginina.

A atividade das isoformas constitutivas da NOS é regulada pela cálcio-calmodulina intracelular ([Fig. 20.3](#)). O controle é exercido de duas maneiras:

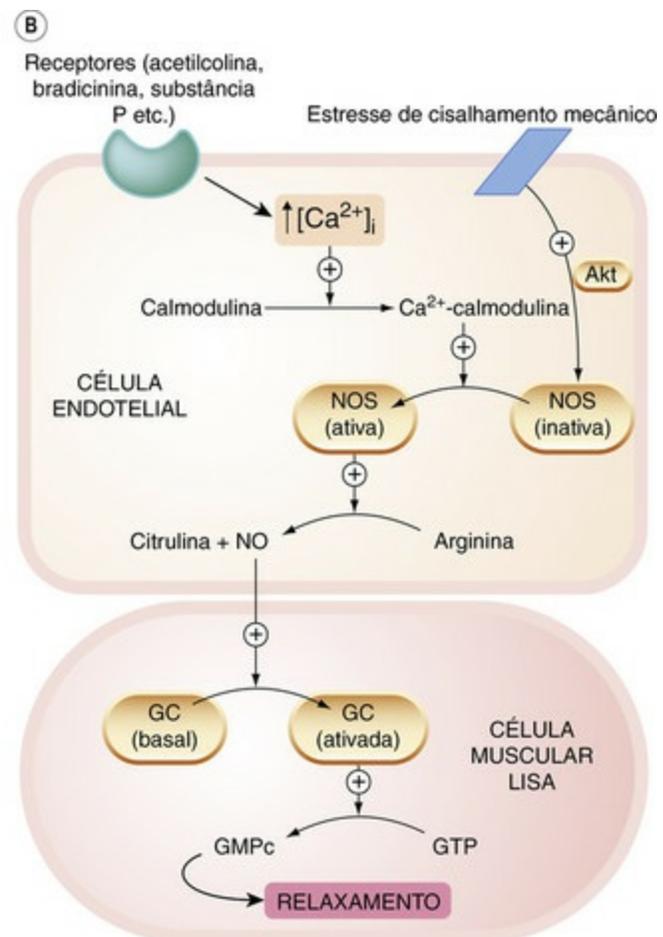
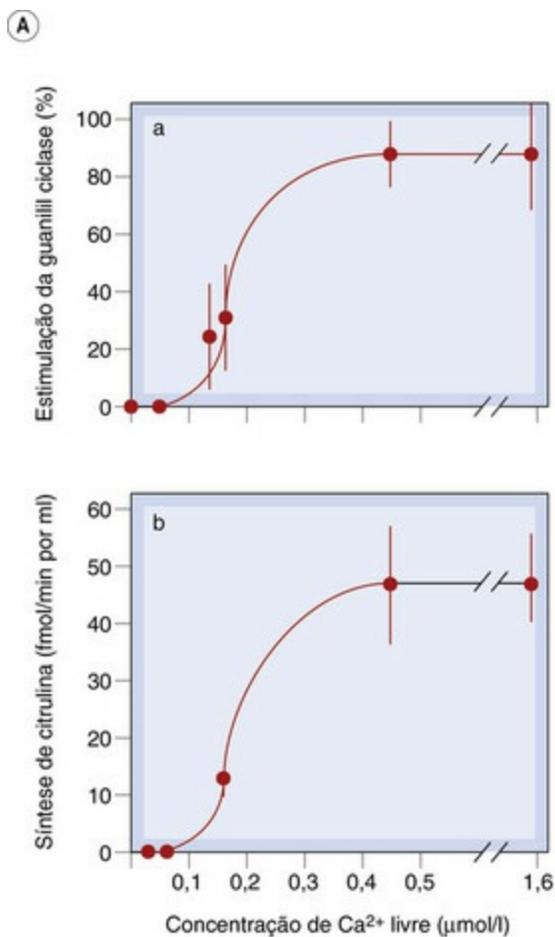


FIG. 20.3 Regulação da óxido nítrico sintase (NOS) constitutiva pela cálcio-calmodulina.

[A] Dependência de Ca²⁺ para a síntese de óxido nítrico (NO) e de citrulina a partir da L-arginina pelo citosol sinaptossômico de cérebro de rato. As velocidades de síntese de NO a partir da L-arginina foram determinadas (a) por estimulação da guanilil ciclase (GC) (painel superior) ou pela síntese de [³H]-citrulina a partir de L-[³H]-arginina (painel inferior). **[B]** Regulação da GC no músculo liso pelo NO formado no endotélio adjacente. Akt é uma proteína quinase que fosforila a NOS, tornando-a mais sensível à cálcio-calmodulina. (Painel [A] de Knowles RG et al. 1989 Proc Natl Acad Sci U S A 86, 5159-5162.)

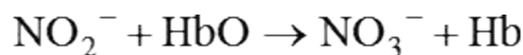
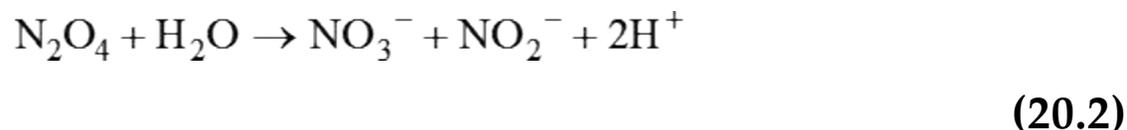
1. Muitos agonistas endotélio-dependentes (p. ex., acetilcolina, bradycinin, substância P) aumentam a concentração citoplasmática de íons cálcio, [Ca²⁺]_i; o consequente aumento na cálcio-calmodulina ativa a NOS1 e NOS3.
2. A fosforilação de resíduos específicos na eNOS controla sua sensibilidade a cálcio-calmodulina; isto pode alterar a síntese de NO na ausência de qualquer alteração na [Ca²⁺]_i.

O estresse de cisalhamento é um importante estímulo fisiológico para a síntese endotelial de NO nos vasos de resistência. Esse estímulo é reconhecido por mecanorreceptores endoteliais e transduzido através de uma serina-treonina proteína quinase denominada Akt (também conhecida como proteína quinase B). Agonistas que aumentam o AMPc nas células endoteliais (p. ex., agonistas do receptor β₂-adrenérgico) aumentam a atividade da NOS3, porém por meio de fosforilação mediada pela proteína quinase A,⁴ enquanto a proteína quinase C reduz a atividade da NOS3 pela fosforilação de resíduos no domínio de ligação da calmodulina, reduzindo assim a ligação desta última. A insulina aumenta a atividade da NOS3 por meio da ativação da tirosina quinase (e também aumenta a expressão da NOS1 em camundongos diabéticos).

Em contraste com as isoformas constitutivas da NOS, a atividade da NOS2 é independente da $[Ca^{2+}]_v$, estando ativada completamente mesmo com os baixos níveis da $[Ca^{2+}]_i$ presentes em condições de repouso. A enzima é induzida por lipopolissacarídeos bacterianos e/ou citocinas inflamatórias, notadamente a γ -interferona, cujo efeito antiviral pode ser explicado por esta ação. O fator de necrose tumoral- α e a interleucina-1 isoladamente não induzem a NOS2, mas cada um deles atua de modo sinérgico com a γ -interferona (Cap. 17). A indução da NOS2 é inibida por glicocorticoides e por várias citocinas, incluindo o fator de transformação de crescimento- β . Existem importantes diferenças na indutibilidade da NOS2 entre as espécies, sendo a enzima menos facilmente induzida em células humanas do que em células de camundongo.

Degradação e transporte do óxido nítrico

O óxido nítrico reage com o oxigênio para formar N_2O_4 , que se combina com água para formar uma mistura de ácidos nítrico e nitroso. Os íons nitrito são oxidados a nitrato pela oxiemoglobina. Um resumo dessas reações é o seguinte:



Baixas concentrações de NO são relativamente estáveis no ar, pois a velocidade (20.3) da reação (Equação 20.1) depende do quadrado da concentração de NO, de modo que pequenas quantidades de NO produzidas no pulmão escapam à degradação e podem ser detectadas no ar exalado. O NO exalado está aumentado em pacientes com doenças pulmonares como a bronquite, e é usado como um biomarcador da inflamação respiratória (Cap. 28). Em contrapartida, o NO reage muito rapidamente mesmo com baixas concentrações de ânion superóxido (O_2^-) para produzir ânion peroxinitrito ($ONOO^-$), que é responsável por alguns de seus efeitos tóxicos.



Óxido nítrico: síntese, inativação e transporte

- O óxido nítrico (NO) é sintetizado a partir de L-arginina e O₂ molecular pela óxido nítrico sintase (NOS).
- A NOS existe em três isoformas: induzível (NOS2), e as formas constitutivas “endotelial” (NOS3, que não é restrita a células endoteliais) e neuronal (NOS1). As NOSs são flavoproteínas diméricas que contêm tetra-hidrobiopterina e apresentam homologia com o citocromo P450. As enzimas constitutivas são ativadas pela cálcio-calmodulina. A sensibilidade à cálcio-calmodulina é regulada pela fosforilação de resíduos específicos nas enzimas.
- A NOS2 é induzida em macrófagos e outras células pela γ -interferona.
- A NOS1 está presente no sistema nervoso central (Caps. 37–40) e em nervos autônomos (Cap. 12).
- Além do endotélio, a NOS3 está presente em plaquetas e outras células.
- O NO se difunde para locais de ação em células vizinhas. Isto é regulado pelo estado de oxidação-redução da hemoglobina alfa, que está presente nas junções mioendoteliais que atuam como corredores de difusão ao longo da lâmina elástica interna (e em outras células): a sinalização pode ocorrer quando o heme está no estado Fe³⁺, mas para – como um semáforo vermelho – quando o heme está no estado Fe²⁺.
- O NO é inativado pela combinação com o heme da hemoglobina ou por oxidação a nitrito e nitrato, que são eliminados na urina; também está presente no ar exalado, especialmente em pacientes com doenças inflamatórias pulmonares como a bronquite.
- O NO pode reagir reversivelmente com resíduos de cisteína (p. ex., na globina ou na albumina) para formar nitrosotióis estáveis; em consequência, as hemácias podem atuar como um tipo de fonte de NO regulada por O₂. O NO liberado por esta via escapa da inativação pelo heme ao ser exportado via resíduos cisteína na proteína de troca de ânions presente nas membranas das hemácias.

▼ O heme possui uma afinidade pelo NO mais de 10.000 vezes maior do que pelo oxigênio. Na ausência de oxigênio, a ligação do NO ao heme é relativamente estável, mas na presença de oxigênio o NO é convertido em nitrato e o ferro hêmico (Fe²⁺) é oxidado a metemoglobina (Fe³⁺).

O NO derivado do endotélio atua localmente sobre a musculatura vascular lisa subjacente ou sobre os monócitos ou plaquetas aderentes. A lâmina elástica interna das pequenas artérias é uma camada de fibras elásticas entre o endotélio e o músculo liso, que representa uma barreira para a difusão. Esta é penetrada por junções mioendoteliais, onde as células endoteliais e do músculo liso se tocam, formando um corredor ao longo do qual o NO se pode difundir. Recentemente verificou-se que a

hemoglobina alfa é concentrada nessas junções e atua como um semáforo pare/prossiga sensível à oxidação/redução. Quando o ferro hêmico está no estado oxidado Fe^{3+} (metemoglobina), o NO pode se difundir ao longo do corredor e para dentro da célula muscular lisa na qual atua; no entanto, quando o ferro hêmico está no estado Fe^{2+} , o NO é rapidamente convertido a nitrato e a via de difusão fica eficazmente fechada para ele. A conversão de metemoglobina para hemoglobina, impedindo o NO de atravessar a barreira, é provocada pela enzima citocromo b5 redutase3 (também conhecida como metemoglobina redutase) – a inibição genética ou farmacológica dessa enzima aumenta a bioatividade do NO em pequenas artérias (Straub *et al.*, 2012).

De modo distinto dessa reação de inativação entre o NO e o heme, um resíduo cisteína específico na globina combina-se reversivelmente com o NO em condições fisiológicas. Propõe-se que a hemoglobina S-nitrosilada resultante atue como um carregador de NO circulante, sensível ao oxigênio, permitindo ao NO agir como hormônio circulante³. A albumina também pode ser reversivelmente nitrosilada e pode funcionar de maneira semelhante, assim como o íon nitrito inorgânico – de fato, alimentos ricos em nitratos inorgânicos (reduzido a nitritos *in vivo* por microrganismos anaeróbios orais) apresentam potencial para prevenção de doença vascular; ver págs. 242-243. A evidência de que o NO age à distância na circulação de mamíferos é revista por Singel & Stamler (2005); para uma visão cética, ver Schechter & Gladwyn (2003).

Efeitos do óxido nítrico

O óxido nítrico reage com diversos metais, tiois e espécies de oxigênio e, desse modo, modifica proteínas, DNA e lipídeos. Um dos efeitos bioquímicos mais importantes (Cap. 3) é a ativação da guanilil ciclase solúvel, um heterodímero que ocorre no tecido vascular e nervoso como duas isoenzimas distintas. A guanilil ciclase sintetiza o segundo mensageiro GMPc. O NO ativa a enzima por combinação com seu grupo heme, e muitos efeitos fisiológicos de baixas concentrações de NO são mediados pelo GMPc. Estes efeitos são bloqueados por inibidores da guanilil ciclase (p. ex., 1H-[1,2,4]-oxadiazol-[4,3- α]-quinoxalin-1-ona, mais conhecido como “ODQ”), que são úteis como ferramentas de estudo. O NO ativa de modo extremamente rápido a guanilil ciclase solúvel em células intactas (neurônios e plaquetas), e a ativação é seguida por dessensibilização a nível estacionário. Esta ação contrasta com seu efeito na enzima isolada, que é mais lento porém mais sustentado. A guanilil ciclase contém um outro ponto regulatório, que é NO independente. Este é ativado pelo **riociguat**, licenciado recentemente para o tratamento da hipertensão pulmonar (Cap. 22).

Os efeitos do GMPc são finalizados pelas enzimas fosfodiesterases. A **sildenafil** e a **tadalafila** são inibidores da fosfodiesterase tipo V que são usados no tratamento da disfunção erétil, porque potencializam as ações do NO no corpo cavernoso do pênis por este mecanismo (Cap. 35). O NO também se combina com grupos heme em outras importantes proteínas biológicas, a saber, citocromo *c* oxidase, onde compete com o

oxigênio, contribuindo para o controle da respiração celular (Erusalimsky & Moncada, 2007). Os efeitos citotóxicos e/ou citoprotetores de concentrações mais altas de NO relacionam-se com sua química como radical livre (Cap. 40). Alguns efeitos fisiológicos e patológicos do NO são mostrados na Tabela 20.1.

Tabela 20.1

Funções propostas para o óxido nítrico endógeno

Papel patológico			
Sistema	Papel fisiológico	Produção excessiva	Produção ou ação inadequadas
Cardiovascular			
Endotélio/musculatura lisa vascular	Controle da pressão arterial e do fluxo sanguíneo regional	Hipotensão (choque séptico)	Aterogênese, trombose (p. ex., em hipercolesterolemia, diabetes melito)
Plaquetas	Limitação da adesão/agregação	–	–
Defesa do hospedeiro			
Macrófagos, neutrófilos, leucócitos	Defesa contra vírus, bactérias, fungos, protozoários, parasitas	–	–
Sistema nervoso			
Central	Neurotransmissão, potenciação em longo prazo, plasticidade (memória, apetite, nocicepção)	Excitotoxicidade (Cap. 39) (p. ex., acidente vascular cerebral isquêmico, doença de Huntington, demência da AIDS)	–
Periférico	Neurotransmissão (p. ex., esvaziamento gástrico, ereção peniana)	–	Estenose pilórica hipertrófica, disfunção erétil

Aspectos bioquímicos e celulares

Os efeitos farmacológicos do NO podem ser estudados com o uso do gás NO dissolvido em solução salina desoxigenada. Mais convenientemente, porém de modo menos direto, vários doadores de NO, tais como o **nitroprussiato**, a *S-nitrosoacetilpenicilamina* (SNAP) ou a *S-nitrosoglutationa* (SNOG), têm sido usados como substitutos. Essas estratégias têm suas armadilhas; assim, por exemplo, o ácido ascórbico potencializa a SNAP, mas inibe as respostas ao autêntico NO.⁵

O óxido nítrico pode ativar a guanilil ciclase nas mesmas células que o produzem, dando origem a efeitos autócrinos, como, por exemplo, sobre a função de barreira do endotélio. O NO também se difunde a partir de seu local de síntese e ativa a guanilil ciclase em células vizinhas. O conseqüente aumento de GMPc afeta a proteína quinase G, as fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos, canais iônicos e possivelmente outras proteínas. Isso inibe a contração da musculatura lisa induzida pelo $[Ca^{2+}]_i$ e a agregação

plaquetária produzida por vários agonistas. O NO também hiperpolariza a musculatura lisa vascular, em decorrência da ativação dos canais de potássio. O NO inibe a adesão e a migração de monócitos, a adesão e a agregação de plaquetas, e a proliferação da musculatura lisa e de fibroblastos. Esses efeitos celulares provavelmente estão subjacentes à ação antiaterosclerótica do NO (Cap. 23).

Grandes quantidades de NO (liberadas após indução da NOS ou da excessiva estimulação de receptores NMDA no cérebro) causam efeitos citotóxicos (diretamente ou através da formação de peroxinitrito). Estes efeitos contribuem para a defesa do hospedeiro, mas também para a destruição neuronal que ocorre por ocasião da estimulação excessiva dos receptores NMDA pelo glutamato (Caps. 38 e 40). Paradoxalmente, o NO é também citoprotetor em certas circunstâncias (Cap. 40).

Efeitos vasculares (ver também Cap. 22)

A via L-arginina/NO é tonicamente ativa nos vasos de resistência, reduzindo a resistência vascular periférica e, portanto, a pressão arterial sistêmica. Os camundongos mutantes que não apresentam o gene que codifica a NOS3 são hipertensos, um fato consistente com uma função da biossíntese de NO no controle fisiológico da pressão arterial. Além disso, o NO proveniente da atividade NOS1 é implicado no controle do tônus vascular basal de resistência no antebraço humano e em leitos vasculares da musculatura cardíaca (Seddon *et al.*, 2008, 2009). O NO pode contribuir para a vasodilatação generalizada que ocorre durante a gravidez.

Efeitos neuronais (ver também Cap. 12)

Em muitos tecidos, o óxido nítrico é um neurotransmissor não noradrenérgico, não colinérgico (NANC) (Fig. 12.5), e é importante nas vias aéreas superiores, no trato gastrointestinal e no controle da ereção peniana (Caps. 28, 30 e 35). Ele está implicado no controle do desenvolvimento neuronal e na plasticidade sináptica no SNC (Caps. 37 e 39). Camundongos portadores de uma mutação que afeta o gene que codifica a NOS1 apresentam distensão grosseira do estômago, semelhante à observada na estenose pilórica hipertrófica humana (distúrbio caracterizado por hipertrofia pilórica obstruindo o esvaziamento gástrico, que ocorre em cerca de um em cada 150 lactentes do sexo masculino e é corrigido cirurgicamente). Camundongos “nocaute” para NOS1 são resistentes aos danos causados por ligadura da artéria cerebral média, porém são agressivos e exibem hipersexualidade (características que podem não ser claramente desvantajosas, pelo menos no contexto da seleção natural!).

Defesas do hospedeiro (Cap. 6)

Os efeitos citotóxicos e/ou citostáticos do NO estão envolvidos em mecanismos inespecíficos primitivos de defesa do hospedeiro contra vários patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários e parasitas, e contra células tumorais. A

importância disso é evidenciada pela suscetibilidade que camundongos deficientes de NOS2 apresentam à *Leishmania major* (contra a qual os camundongos selvagens são altamente resistentes). Os mecanismos pelos quais o NO destrói patógenos invasores incluem a nitrosilação de ácidos nucleicos e a combinação com enzimas que contêm heme, incluindo as enzimas mitocondriais envolvidas na respiração celular.



Ações e efeitos do óxido nítrico

- O óxido nítrico (NO) atua por meio de:
 - combinação com o heme na guanilil ciclase, ativando a enzima, aumentando o GMPc e, em consequência, reduzindo a $[Ca^{2+}]_i$
 - combinação com grupos heme em outras proteínas (p. ex., citocromo *c* oxidase)
 - combinação com o ânion superóxido para produzir o ânion peroxinitrito, citotóxico
 - nitrosilação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos.
- Os efeitos do NO incluem:
 - vasodilatação, inibição da adesão e agregação de plaquetas e monócitos, inibição da proliferação da musculatura lisa, proteção contra ateroma
 - efeitos sinápticos no sistema nervoso central e periférico
 - defesa do hospedeiro e efeitos citotóxicos sobre patógenos
 - citoproteção.

Aspectos terapêuticos

Óxido nítrico

A inalação de altas concentrações de NO (como as que ocorriam quando cilindros de óxido nitroso, N_2O , para anestesia eram acidentalmente contaminados) causa edema agudo de pulmão e metemoglobinemia, mas concentrações abaixo de 50 ppm (partes por milhão) não são tóxicas. O NO (5-300 ppm) inibe a broncoconstrição (pelo menos em cobaias), mas a principal ação das baixas concentrações do NO inalado no homem é a vasodilatação pulmonar. O NO inspirado atua preferencialmente sobre os alvéolos ventilados e poderia, portanto, ser terapêuticamente usado na síndrome da angústia respiratória. Esta condição tem alta mortalidade e é causada por diversas agressões (p. ex., infecção). Caracteriza-se por “derivação” (*shunting*) intrapulmonar (p. ex., entrada do sangue arterial pulmonar na veia pulmonar sem passar pelos capilares em contato com os alvéolos ventilados), resultando hipoxemia arterial, e por hipertensão arterial pulmonar aguda. O NO inalado dilata os vasos sanguíneos nos alvéolos ventilados (que são expostos ao gás inspirado) e desta maneira reduz a derivação. O NO é usado em unidades de tratamento intensivo para reduzir a hipertensão pulmonar e melhorar a liberação de oxigênio em pacientes com síndrome da angústia respiratória, mas não se sabe se essa manobra melhora a sobrevida a longo prazo nesses pacientes gravemente doentes.

Doadores/precursores de óxido nítrico

Os nitrovasodilatadores vêm sendo usados terapêuticamente por mais de um século. O modo de ação em comum desses fármacos consiste em serem fontes de NO (Caps. 21 e 22). Existe interesse no potencial de seletividade dos nitrovasodilatadores; por exemplo, o **trinitrato de glicerila** é mais potente na musculatura lisa vascular do que sobre as plaquetas, enquanto a SNOG (pág. 241) inibe seletivamente a agregação plaquetária. Demonstrou-se recentemente que o nitrato da dieta (contido no suco de beterraba) reduz agudamente a pressão arterial em paralelo com um aumento na concentração plasmática de nitrito e melhora da função plaquetária e endotelial. A interrupção da conversão enterossalivar do nitrato em nitrito previne o aumento do nitrito plasmático, bloqueia a queda da pressão arterial e elimina o efeito inibitório sobre a agregação plaquetária (ver revisão de [Lidder & Webb et al., 2013](#)).

Inibição da síntese de óxido nítrico

▼ Os fármacos podem inibir a síntese ou a ação do NO por meio de vários mecanismos. Determinados análogos da arginina competem com a arginina pela NOS. Vários desses compostos, por exemplo, a N^G -monometil-L-arginina (L-NMMA) e o N^G -nitro-L-arginina metil-éster (L-NAME), mostraram ser de grande valor como ferramentas experimentais. Um desses compostos, a ADMA, é aproximadamente equipotente à L-NMMA. Ela está presente no plasma humano e é eliminada na urina. Sua concentração plasmática correlaciona-se com a mortalidade vascular em pacientes submetidos à hemodiálise por insuficiência renal crônica, e está aumentada em indivíduos com hipercolesterolemia. Além da eliminação urinária, a ADMA é também eliminada por metabolização, dando origem a uma mistura de citrulina e metilamina pela *dimetilarginina dimetilamino hidrolase* (DDAH), uma enzima que ocorre em duas isoformas, cada uma com um resíduo cisteína no local ativo, o qual está sujeito a regulação por nitrosilação. A inibição da DDAH pelo NO causa inibição em *feedback* da via L-arginina/NO, uma vez que permite acúmulo de ADMA no citoplasma. Inversamente, a ativação da DDAH poderia potencializar a via L-arginina/NO; ver [Figura 20.4](#).

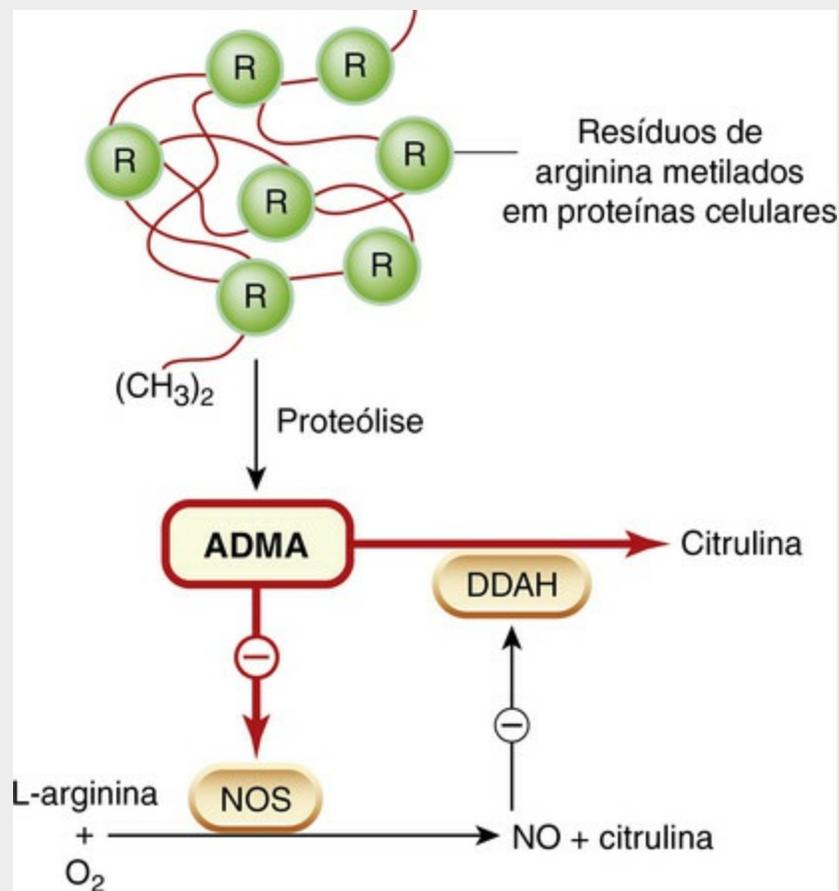


FIG. 20.4 Controle da síntese de NO através da dimetilarginina assimétrica (ADMA). DDAH, dimetilarginina dimetilamino hidrolase; NO, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintase.

A infusão de uma pequena dose de L-NMMA na artéria braquial provoca vasoconstrição local (Fig. 20.5), devido à inibição da produção basal de NO no braço submetido à infusão, provavelmente pela inibição de NOS1 (Seddon *et al.*, 2008), sem influenciar a pressão arterial ou causar outros efeitos sistêmicos, enquanto a L-NMMA intravenosa causa vasoconstrição dos vasos de resistência renais, mesentéricos, cerebrais e dos músculos estriados, aumenta a pressão arterial e causa bradicardia reflexa.

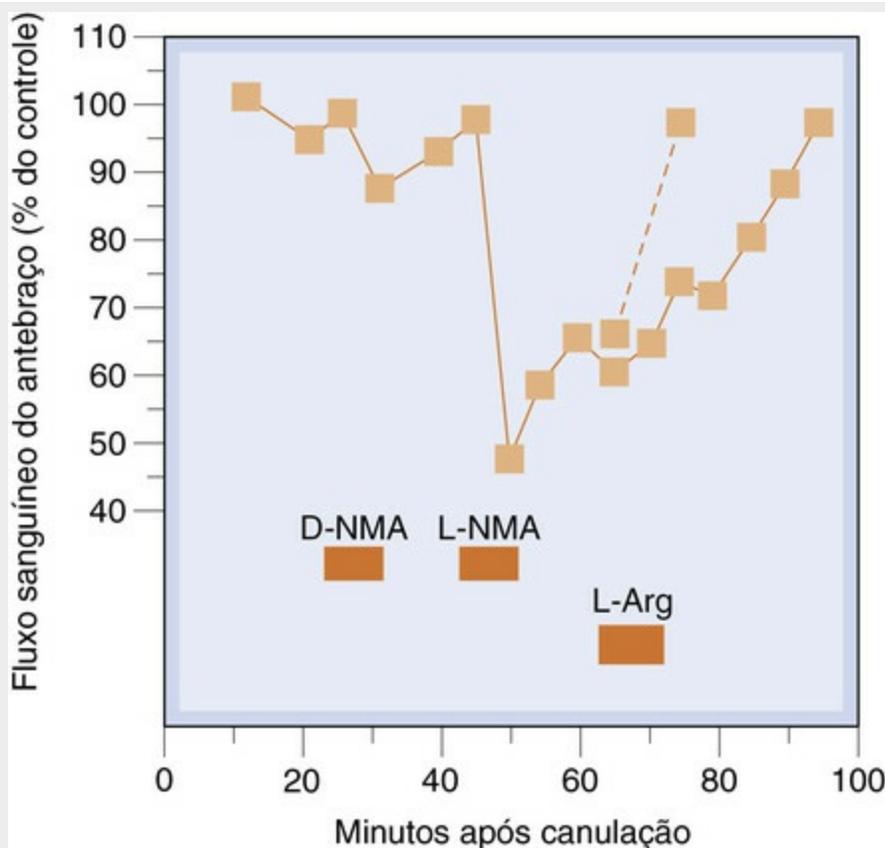


FIG. 20.5 O fluxo sanguíneo basal no antebraço humano é influenciado pela biossíntese de óxido nítrico (NO).

O fluxo sanguíneo do antebraço está expresso em termos de porcentagem do fluxo no braço controle, não canulado (que não sofre alteração). A infusão do isômero *D* do análogo de arginina N^G -monometil-L-arginina (D-NMA) não tem efeito, enquanto o isômero *L* (L-NMA) causa vasoconstrição. A L-arginina (L-Arg) acelera a recuperação dessa vasoconstrição (linha tracejada). (De Vallance P, Bhagat K, MacAllister R et al. 1989 Lancet ii, 997-1000.)

Existe interesse terapêutico nos inibidores seletivos das diferentes isoformas da NOS. Já foram descritos inibidores seletivos da NOS2 em suas duas formas constitutivas (p. ex., *N*-iminoetil-L-lisina), e eles têm potencial para o tratamento de inflamações e outras situações nas quais a NOS2 está envolvida (p. ex., asma). O 7-nitroindazol inibe seletivamente a NOS1, mas o mecanismo de tal seletividade é incerto. A *S*-metil-L-tiocitrulina é um inibidor potente e seletivo da NOS1 humana (Furfine *et al.*, 1994), e recentemente propiciou uma nova visão sobre a importância da NOS1 no controle do tônus dos vasos de resistência humana *in vivo* (Seddon *et al.*, 2008, 2009).



Inibição da via L-arginina/óxido nítrico

- Os glicocorticoides inibem a biossíntese da NOS2.
- Os análogos sintéticos da arginina e citrulina (p. ex., L-NMMA, L-NAME; ver texto) competem com a arginina e são ferramentas experimentais úteis. Os inibidores seletivos de isoformas incluem a **S-metil-L-tiocitrulina** (seletiva para a NOS1).
- A ADMA (dimetilarginina assimétrica) é um inibidor endógeno da NOS.

Substituição ou potencialização do óxido nítrico

Encontram-se em estudo as diversas maneiras pelas quais a via L-arginina/NO poderia ser potencializada. Algumas delas têm como base fármacos já existentes, de comprovado valor em outros contextos. A esperança (ainda não confirmada) é de que, ao potencializar o NO, tais fármacos impedirão o desenvolvimento da aterosclerose ou suas complicações trombóticas, ou terão outros efeitos benéficos atribuídos ao NO. As possibilidades incluem:

- doadores de NO seletivos como terapia de “reposição” (ver quadro clínico, pág. 244) ou para proteção contra aspectos indesejados da ação de outros fármacos (p. ex., **naproxinod**, Cap. 26);
- suplementação dietética com L-arginina ou nitrato inorgânico (ver quadro clínico, pág. 244);
- antioxidantes (para reduzir as concentrações de espécies reativas de oxigênio e assim estabilizar o NO; Cap. 22);
- fármacos que restaurem a função endotelial em pacientes com fatores metabólicos de risco para doenças vasculares (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina, estatinas, insulina, estrógenos; Caps. 22, 23, 31 e 35);
- agonistas β_2 -adrenérgicos e fármacos relacionados (p. ex., **nebivolol**, um antagonista β_1 -adrenérgico que é metabolizado originando um metabólito ativo que, por sua vez, ativa a via L-arginina/NO);
- inibidores da fosfodiesterase tipo V (p. ex., **sildenafil**; ver quadro clínico, pág. 244 e Cap. 35).

Condições clínicas em que o óxido nítrico pode ser relevante

A ampla distribuição das enzimas NOS e as diversas ações do NO sugerem que anomalias na via L-arginina/NO poderiam ser importantes no desenvolvimento de doenças. O aumento ou a redução na produção poderiam ser importantes nesse contexto, e as hipóteses a esse respeito são abundantes. O mais difícil é obter evidências, porém meios indiretos têm sido imaginados, incluindo os seguintes:

- determinar nitratos e/ou GMPc na urina: esses estudos são comprometidos, respectivamente, pelos nitratos da dieta e pela guanilil ciclase ligada à membrana (que é estimulada por peptídeos natriuréticos endógenos; Cap. 21);
- um refinamento considerável seria proceder a administração de [^{15}N]-arginina e usar espectrometria de massa para medir o excesso de ^{15}N em relação ao [^{14}N]-nitrato naturalmente abundante na urina;
- determinar o NO no ar expirado;
- avaliar os efeitos de inibidores da NOS (p. ex., L-NMMA);

- comparar as respostas aos agonistas endotélio-dependentes (p. ex., **acetilcolina**) e agonistas endotélio-independentes (p. ex., **nitroprussiato**);
- determinar as respostas ao aumento do fluxo sanguíneo (“dilatação mediada por fluxo”), as quais são amplamente mediadas pelo NO;
- estudar os aspectos histoquímicos e as respostas farmacológicas *in vitro* do tecido obtido em cirurgias (p. ex., da artéria coronária).

Todos esses métodos têm limitações, e há ainda muita poeira para baixar. Todavia, parece claro que a via L-arginina/NO realmente atua na patogenia de diversas doenças importantes, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas. Algumas das repercussões patológicas da produção excessiva ou reduzida de NO estão resumidas na [Tabela 20.1](#). Mencionaremos apenas brevemente essas condições clínicas, advertindo o leitor de que provavelmente nem todas essas empolgantes possibilidades resistirão ao teste do tempo!

A *seps* pode causar falência múltipla de órgãos. Embora o NO seja benéfico na defesa do hospedeiro ao destruir microrganismos invasores, sua produção excessiva causa hipotensão prejudicial. Entretanto, frustrando as expectativas, um estudo clínico controlado mostrou redução de sobrevivência de pacientes tratados com L-NMMA.

Ocorre endotoxemia crônica moderada em pacientes com *cirrose hepática*, nos quais é típica a ocorrência de vasodilatação sistêmica. A eliminação urinária de GMPc está aumentada, e a vasodilatação pode ser consequência da indução de NOS, levando a aumento da síntese de NO.

O estresse nitrosativo e a nitração das proteínas no epitélio respiratório podem contribuir para a resistência a esteroides na *asma* e para a ineficácia de glicocorticoides na *doença pulmonar obstrutiva crônica* ([Cap. 28](#)).



Óxido nítrico em fisiopatologia

- O óxido nítrico (NO) é sintetizado em condições fisiológicas e patológicas.
- A redução ou o aumento da produção de NO podem contribuir para o desenvolvimento de doenças.
- Ocorre produção deficiente de NO neuronal em lactentes com estenose pilórica hipertrófica. A produção de NO endotelial está reduzida em pacientes com hipercolesterolemia e alguns outros fatores de risco associados à aterosclerose, podendo contribuir para a aterogênese.
- A produção excessiva de NO pode ser importante em doenças neurodegenerativas ([Cap. 40](#)) e no choque séptico ([Cap. 22](#)).

A biossíntese do óxido nítrico está reduzida em pacientes com *hipercolesterolemia* e alguns outros distúrbios que predisõem a doença vascular ateromatosa, incluindo tabagismo e diabetes melito. Na hipercolesterolemia, a evidência da redução da liberação de NO nos leitos vasculares do antebraço e coronariano é sustentada pela constatação de

que essa condição pode ser corrigida mediante redução do colesterol plasmático (com uma estatina; [Cap. 24](#)) ou pela suplementação da dieta com L-arginina.

Em pacientes diabéticos com *disfunção erétil* ocorre disfunção endotelial no tecido dos corpos cavernosos do pênis, conforme evidenciado pelo reduzido relaxamento em resposta à acetilcolina, a despeito da resposta ao nitroprussiato estar preservada ([Fig. 20.6](#)). As respostas vasoconstritoras à administração intra-arterial de L-NMMA estão reduzidas na vasculatura do antebraço em pacientes portadores de diabetes insulino-dependente, sobretudo naqueles com traços de albumina na urina (“microalbuminúria”, uma evidência precoce de disfunção do endotélio glomerular).

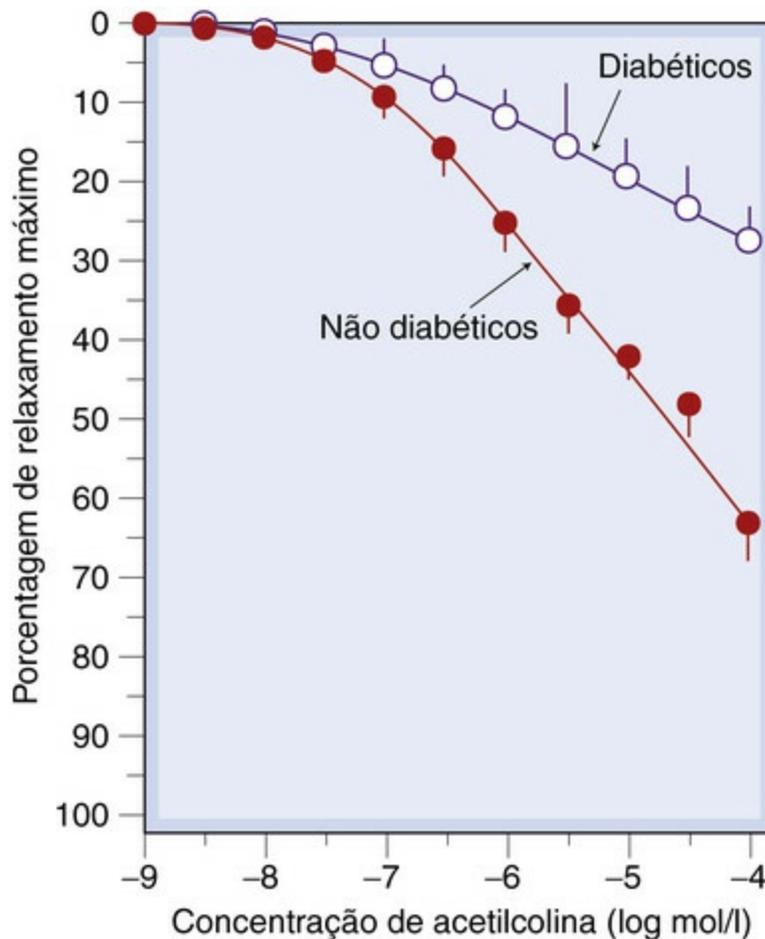


FIG. 20.6 Comprometimento do relaxamento da musculatura lisa peniana mediado pelo endotélio em homens diabéticos com disfunção erétil.

Mostram-se médias (\pm EP) de relaxamento em resposta à acetilcolina no tecido dos corpos cavernosos (obtido no momento da colocação de implantes cirúrgicos para o tratamento da impotência) de 16 homens diabéticos e 22 indivíduos não diabéticos. (Dados de Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A et al. 1989 N Engl J Med 320, 1025-1030.)

Acredita-se que a incapacidade de aumentar a biossíntese endógena de NO, normalmente durante a gravidez, possa contribuir para a *eclâmpsia*. Trata-se de um distúrbio hipertensivo responsável por muitas mortes maternas, em que ocorre perda da vasodilatação que é observada durante a gravidez normal.

A ativação excessiva dos receptores NMDA aumenta a síntese de NO, o que contribui para diversas formas de lesão neurológica ([Cap. 40](#)).

A NOS1 está ausente no tecido pilórico de lactentes com estenose pilórica hipertrófica

idiopática.

Os usos clínicos estabelecidos de fármacos que influenciam o sistema L-arginina/NO estão resumidos no quadro clínico.

Mediadores relacionados

O óxido nítrico (NO), promovido de poluente a “molécula do ano”,⁶ foi associado, da mesma forma improvável, com o monóxido de carbono (CO) – um gás de escape potencialmente letal – e com o sulfeto de hidrogênio (H₂S), que também são formados em tecidos de mamíferos. Existem semelhanças notáveis entre esses três gases, bem como alguns contrastes. Os três são moléculas altamente difundíveis e lábeis, de modo que são rapidamente eliminados pelo organismo: o NO como nitrito e nitrato na urina, bem como na forma de NO no ar exalado (pág. 240); o CO no ar exalado; o H₂S como tiosulfato, sulfito e sulfato na urina (Fig. 20.7), e no ar exalado. Os três reagem com a hemoglobina, e os três afetam a dinâmica energética da célula por meio da ação no citocromo c oxidase. Todos têm efeitos vasodilatadores (embora a exposição crônica ao CO possa causar vasoconstrição), e todos têm efeitos anti-inflamatórios e citoprotetores em baixas concentrações mas causam dano celular em concentrações elevadas.



Óxido nítrico em terapêutica

- Os doadores de óxido nítrico (NO) (p. ex., **nitroprussiato** e **nitrovasodilatadores orgânicos**) já estão bem estabelecidos (Caps. 21 e 22).
- Os inibidores da fosfodiesterase tipo V (p. ex., **sildenafil**, **tadalafila**) potencializam a ação do NO. Eles são usados no tratamento da disfunção erétil (Cap. 35).
- Outros possíveis usos estão sendo investigados (p. ex., hipertensão pulmonar, estase gástrica).
- O NO inalado é usado em adultos e recém-nascidos com síndrome de angústia respiratória.
- Investiga-se a inibição da biossíntese do NO em distúrbios caracterizados por superprodução de NO (p. ex., inflamações e doenças neurodegenerativas). Lamentavelmente, a L-NMMA aumenta a mortalidade em uma dessas condições (sepsis).

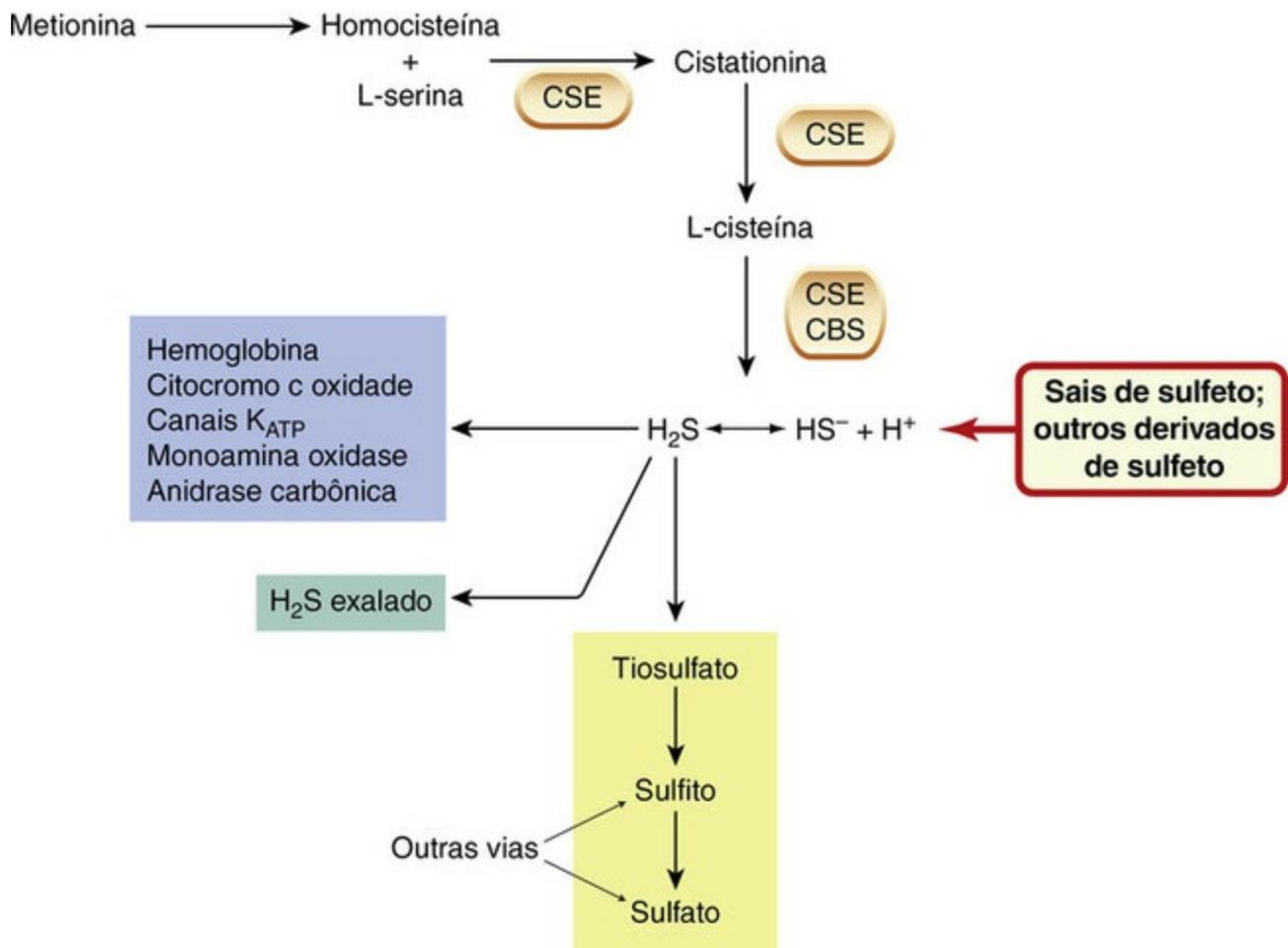


FIG. 20.7 Síntese, locais de ação e disposição do H₂S.

É ilustrada a biossíntese endógena a partir de aminoácidos que contêm enxofre (metionina, cisteína) através das ações das enzimas reguladas metionina cistationina-γ-liase (CSE) e cistationina β-sintase (CBS); doadores farmacológicos de H₂S (caixa de contorno vermelho) podem ser administrados exogenamente. A maioria do H₂S é provavelmente excretado pelos rins como sulfato (caixa amarela). Algum é eliminado no ar exalado (caixa verde). Alguns alvos moleculares do H₂S estão indicados na caixa azul. (Adaptado com permissão de Ritter JM 2010 Human pharmacology of hydrogen sulfide: putative gaseous mediator. Br J Clin Pharmacol 69, 573–575.)

Monóxido de carbono (CO)

▼ O CO é sintetizado, juntamente com a biliverdina, por formas indutíveis e/ou constitutivas da heme oxigenase, e foi implicado como molécula de sinalização nos sistemas cardiovascular e nervoso central (especialmente nas vias olfatórias) e no controle das funções respiratória, gastrointestinal, endócrina e reprodutiva (Wu & Wang, 2005). Existe evidência de que a vasodilatação cerebral induzida por prostanoides é mediada pelo CO, e de que o CO interage também com o NO na modulação do tônus vascular cerebral (Letter *et al.*, 2011). Não existem ainda fármacos terapêuticos que atuem nestas vias, mas vale a pena permanecer atento.

Sulfeto de hidrogênio (H₂S)

▼ O H₂S é conhecido por gerações de estudantes como a fonte do odor a ovos podres,

e a proposta de que este também é um mediador gasoso foi recebida com algum ceticismo. A sua toxicologia inclui ações em enzimas como a monoamina oxidase e a anidrase carbônica, mas trabalhos recentes demonstraram uma farmacologia diversa consistente com funções de molécula sinalizadora, em condições fisiológicas.

O H_2S endógeno é produzido a partir da L-cisteína, pela cistationina- γ -liase (também conhecida como cistationase ou CSE) e cistationina β -sintase (CBS). Ocorrem grandes quantidades de CBS no cérebro dos mamíferos (especialmente no hipocampo e células de Purkinje cerebelares), enquanto a atividade da CSE é maior no fígado, nos rins e na camada média dos vasos sanguíneos. Estas enzimas estão sob controle regulatório (p. ex., pelos lipopolissacarídeos e pelo $TNF-\alpha$) e a sua expressão está alterada em doenças experimentais (incluindo pancreatite e diabetes melito). Os inibidores farmacológicos da síntese do H_2S são, ainda, apenas de modesta potência e especificidade, e têm tido um uso limitado elucidando o seu papel fisiológico. Vários ensaios de H_2S em fluidos biológicos sobrestimam grosseiramente as verdadeiras concentrações. A excreção de tiosulfato (Fig. 20.7) pode representar uma abordagem analítica melhor que o sulfeto plasmático para estimar a renovação (*turnover*) total de H_2S ; o sulfeto e o sulfato (no qual o tiosulfato é convertido) não são satisfatórios, uma vez que a sua produção por outras fontes de enxofre mascara a contribuição do H_2S .

Efeitos farmacológicos e potencial terapêutico. O H_2S tem potentes efeitos farmacológicos no sistema cardiovascular, incluindo a vasodilatação secundária à ativação dos canais K_{ATP} do músculo liso vascular (Cap. 4), em modelos de inflamação e no sistema nervoso central. Os efeitos endócrinos incluem a inibição da secreção de insulina estimulada por glicose; as ações nos canais K_{ATP} podem também ser importantes aqui (Cap. 31). Um dos efeitos mais notáveis do H_2S é a indução de um estado de animação suspensa, primeiramente descrita em vermes nematódeos, mas depois também em roedores, juntamente com hipotermia. Subsequentemente, foi descrita uma vasta gama de efeitos citotóxicos (concentração elevada) e citoprotetores (concentração baixa), do H_2S de doadores de H_2S , numa grande variedade de tipos de células em muitos tecidos diferentes (revisto por Szabo, 2007). Estas descobertas foram a base para estudos dos efeitos de doadores de H_2S em modelos animais de doenças tão diversas como a vasoconstrição pulmonar, doença isquêmica cardíaca, fibrose pulmonar e AVC. Os resultados têm sido suficientemente encorajadores para servirem de base no estudo de doadores de H_2S no homem. Vários derivados liberadores de sulfeto, baseados em **diclofenaco** (Cap. 26) e em **mesalazina** (Cap. 30), bem como o sulfeto de sódio inorgânico, estão sob investigação como potenciais agentes terapêuticos. De novo, um caso que merece atenção.

Referências e leitura complementar

Aspectos bioquímicos

Derbyshire, E. R., Marletta, M. A. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. *Ann. Rev. Biochem.* 2012; 81:533–559. (Resumo a estrutura e regulação da sGC)

Furfin, E. S., Harmon, M. F., Paith, J. E., et al. Potent and selective inhibition of human nitric oxide synthases: selective inhibition of neuronal nitric oxide synthase by S-methyl-L-thiocitrulline and S-ethyl-L-thiocitrulline. *J. Biol. Chem.* 1994; 269:26677–26683.

Hill, B. G., Dranka, B. P., Shannon, M., et al. What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology. *J. Biol. Chem.* 2010; 285:19699–19704. (A bioquímica do NO num contexto biológico)

Kim-Shapiro, D. B., Schechter, A. N., Gladwin, M. T. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26:697–705. (Revisa as evidências de que o ânion nítrito pode ser a principal molécula armazenadora de óxido nítrico intravascular; cf. Singel & Stamler, 2005.)

Matsubara, M., Hayashi, N., Jing, T., Titani, K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by protein kinase C. *J. Biochem.* 2003; 133:773–781. (A proteína quinase C inibe a atividade da NOS3 pela alteração da afinidade da calmodulina para a enzima)

Pawloski, J. R., Hess, D. T., Stamler, J. S. Export by red cells of nitric oxide bioactivity. *Nature.* 2001; 409:622–626. (Movimento do NO das hemácias via proteína trocadora de ânions AE1; ver também o editorial escrito por Gross S.S., pp. 577-578.)

Ribiero, J. M.C., Hazzard, J. M.H., Nussenzveig, R. H., et al. Reversible binding of nitric oxide by a salivary haem protein from a blood sucking insect. *Science.* 1993; 260:539–541. (Ação a distância)

Schechter, A. N., Gladwin, M. T. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:1483–1485. (Ver também a correspondência discordante em *N. Engl. J. Med.* 394: 402-406.)

Shaul, P. W. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. *Annu. Rev. Physiol.* 2002; 64:749–774.

Singel, D. J., Stamler, J. S. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu. Rev. Physiol.* 2005; 67:99–145.

Xu, W. M., Charles, I. G., Moncada, S. Nitric oxide: orchestrating hypoxia regulation through mitochondrial respiration and the endoplasmic reticulum stress response. *Cell Res.* 2005; 15:63–65.

Aspectos fisiológicos

Coggins, M. P., Bloch, K. D. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27:1877–1885.

Diesen, D. L., Hess, D. T., Stamler, J. S. Hypoxic vasodilation by red blood cells evidence for an S-nitrosothiol-based signal. *Circ. Res.* 2008; 103:545–553. (Os resultados sugerem que um S-nitrosotiol originado pelas hemácias medeia a vasodilatação hipóxica pelas hemácias)

Erusalimsky, J. D., Moncada, S. Nitric oxide and mitochondrial signaling from physiology to pathophysiology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27:2524–2531. (Revisa a evidência de que a ligação de NO a citocromo c oxidase evoca eventos de sinalização intracelular)

Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288:373–376. (Clássico)

Garthwaite, J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 27:2783–2802. (*Diversas maneiras em que a ativação do receptor de NO inicia alterações na excitabilidade neuronal e força sináptica, agindo pré ou pós-sinapticamente*)

Nelson, R. J., Demas, G. E., Huang, P. L., et al. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature.* 1995; 378:383–386. (*“Um grande aumento do comportamento agressivo e comportamento sexual inapropriado e excessivo em camundongos “nocaute” para a nNOS”*)

Seddon, M. D., Chowienczyk, P. J., Brett, S. E., et al. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation.* 2008; 117:1991–1996. (*Troca de paradigma? – bem possível; ver a próxima referência*)

Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. *Circulation.* 2009; 119:2656–2662. (*A nNOS local derivada de NO regula o fluxo sanguíneo basal no leito vascular coronário humano, enquanto que a vasodilatação estimulada pela substância P é mediada por NOS3*)

Straub, A. C., Lohman, A. W., Billaud, M., et al. Endothelial cell expression of haemoglobin α regulates nitric oxide signalling. *Nature.* 2012; 491:473–477. (*Ver também o editorial anexo Gladwyn, M.T., Kim-Shapiro, D.B., 2012. Nitric oxide caught in traffic. Nature 491, 344–345.*)

Toda, N., Okamura, T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55:271–324.

Vallance, P., Leiper, J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24:1023–1030.

Victor, V. M., Núñez, C., D’Ocón, P., et al. Regulation of oxygen distribution in tissues by endothelial nitric oxide. *Circ. Res.* 2009; 104:1178–1183. (*O NO liberado endogenamente inibe a citocromo c oxidase e pode modular o consumo de O₂ pelo tecido e regular a distribuição de O₂ para os tecidos adjacentes*)

Aspectos patológicos

Ricciardolo, F. L.M., Sterk, P. J., Gaston, B., et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84:731–765.

Aspectos clínicos e terapêuticos

Griffiths, M. J.D., Evans, T. W. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:2683–2695. (*Conclui que, com base nas evidências disponíveis, o NO inalado não é eficaz nos pacientes com lesão pulmonar aguda, mas pode ser útil como uma medida de curto prazo na hipóxia aguda com ou sem hipertensão pulmonar*)

Lidder, S., Webb, A. J. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate–nitrite–nitric oxide pathway. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 75:677–696.

Malmström, R. E., Törnberg, D. C., Settergren, G., et al. Endogenous nitric oxide release by vasoactive drugs monitored in exhaled air. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168:114–120. (*Em seres humanos, a acetilcolina desencadeia um aumento, dependente da dose, de óxido nítrico no ar exalado; a liberação de óxido nítrico por agonistas vasoativos pode ser medida online no ar exalado de porcos e humanos*)

Miller, M. R., Megson, I. L. Review – Recent developments in nitric oxide donor drugs. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 151:305–321. (*Explora alguns dos mais promissores avanços no desenvolvimento de fármacos doadores de NO e os desafios associados com o NO como agente terapêutico*)

Pawloski, J. R., Hess, D. T., Stamler, J. S. Impaired vasodilation by red blood cells in sickle cell disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102:2531–2536. (As células falciformes apresentam deficiência de S-nitrosotiol nas membranas e sua capacidade de mediar a vasodilatação hipóxica mostra-se prejudicada; a magnitude dessas deficiências correlaciona-se com a gravidade clínica da doença)

Monóxido de carbono como possível mediador

Leffler, C. W., Parfenova, H., Jaggar, J. H. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am. J. Physiol.* 2011; 301:H1–H11.

Wu, L., Wang, R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57:585–630.

Sulfeto de hidrogênio como possível mediador

Li, L., Moore, P. K. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air? *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29:84–90.

Reiffenstein, R. J., Hulbert, W. C., Roth, S. H. Toxicology of hydrogen sulfide. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1992; 32:109–134.

Szabo, C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6:917–935.

²A NOS3 não é restrita ao endotélio. Está presente também nos miócitos cardíacos, células mesangiais renais, osteoblastos e osteoclastos, epitélio respiratório e em pequenas quantidades nas plaquetas, de modo que o termo eNOS pode ser, de certa forma, enganador.

³É possível que parte do NO produzido em animais sadios em condições basais seja produto da ação da NOS2, a exemplo da forma induzível da ciclo-oxigenase, que é ativa em condições basais (Cap. 18) – é controverso se isto é assim porque há uma fração de NOS2 expressa mesmo em ausência de qualquer patologia, ou porque existe “patologia” em mamíferos saudáveis (p. ex., a microflora intestinal) suficiente para induzi-la.

⁴Como explicado no Capítulo 4, os agonistas β_2 também agem diretamente nas células da musculatura lisa, causando relaxamento via AMPc.

⁵O ácido ascórbico libera o NO da SNAP, mas acelera a degradação do NO em solução, o que poderia explicar essa divergência.

⁶Pela Associação Americana para o Avanço da Ciência em 1992.

SEÇÃO 3

Fármacos que afetam os grandes sistemas de órgãos

ESBOÇO

Capítulo 21: O coração

Capítulo 22: O sistema vascular

Capítulo 23: Aterosclerose e metabolismo de lipoproteínas

Capítulo 24: Hemostasia e trombose

Capítulo 25: Sistema hematopoético e tratamento da anemia

Capítulo 26: Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores

Capítulo 27: Pele

Capítulo 28: Sistema respiratório

Capítulo 29: O rim e o sistema urinário

Capítulo 30: Trato gastrointestinal

Capítulo 31: O controle da glicemia e o tratamento farmacológico do diabetes melito

Capítulo 32: Obesidade

Capítulo 33: A hipófise e o córtex suprarrenal

Capítulo 34: A tireoide

Capítulo 35: O sistema reprodutor

Capítulo 36: Metabolismo ósseo

O coração

Considerações gerais

Este capítulo apresenta uma visão global da fisiologia cardíaca em termos de eletrofisiologia, contração, consumo de oxigênio e fluxo sanguíneo coronariano, controle autônomo e dos peptídeos natriuréticos como base para a compreensão dos efeitos de fármacos sobre o coração e sua posição no tratamento das cardiopatias. O foco são os fármacos que atuam diretamente no coração, como os fármacos antiarrítmicos e fármacos que aumentam a força de contração do órgão (especialmente a digoxina); discutem-se também os antianginosos. As formas mais comuns de cardiopatia são causadas por ateroma nas artérias coronárias e trombose nas placas ateromatosas rotas; os fármacos usados no tratamento e prevenção dessas ocorrências são considerados nos [Capítulos 23](#) e [24](#). A insuficiência cardíaca é tratada principalmente com fármacos que atuam de maneira indireta no coração por meio de ações na musculatura lisa vascular, discutidos no [Capítulo 22](#), com diuréticos ([Cap. 29](#)) e com antagonistas de receptores β -adrenérgicos ([Cap. 14](#)).

Introdução

Examinaremos aqui os efeitos de fármacos sobre o coração, sob três tópicos principais:

1. Frequência e ritmo.
2. Contração do miocárdio.
3. Metabolismo e fluxo sanguíneo.

Naturalmente, os efeitos de fármacos nesses aspectos da função cardíaca não são independentes entre si. Por exemplo, se um fármaco afetar as propriedades elétricas da membrana celular do miocárdio, provavelmente influenciará o ritmo cardíaco e a contração miocárdica. De modo semelhante, um fármaco que afete a contração, inevitavelmente alterará também o metabolismo e o fluxo sanguíneo. Não obstante, sob o ponto de vista terapêutico, essas três classes de efeitos representam objetivos clínicos distintos com relação ao tratamento, respectivamente, de arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e insuficiência coronariana (como ocorre durante a angina de peito ou o infarto do miocárdio).

Fisiologia da função cardíaca

Frequência e ritmo cardíacos

As câmaras cardíacas normalmente se contraem de maneira coordenada, bombeando sangue eficientemente por uma via determinada pelas valvas. A coordenação da contração é efetuada por um sistema de condução especializado. O *ritmo sinusal* normal é gerado por impulsos de *marca-passo* que se originam no nó sinoatrial (SA) e são conduzidos em sequência, através dos átrios, nó atrioventricular (AV), feixe de His, fibras de Purkinje e ventrículos. As células cardíacas devem sua excitabilidade elétrica a canais da membrana plasmática sensíveis à voltagem, seletivos para vários íons incluindo Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , cujas estrutura e função estão descritas no [Capítulo 4](#). As características eletrofisiológicas do músculo cardíaco que o distinguem de outros tecidos excitáveis incluem:

- atividade de marca-passo;
- ausência de corrente de Na^+ rápida nos nós SA e AV, em que a corrente lenta de entrada de Ca^{2+} inicia os potenciais de ação;
- potencial de ação prolongado (“platô”) e período refratário longo;
- influxo de Ca^{2+} durante o platô.

Desse modo, várias das características especiais do ritmo cardíaco relacionam-se com as correntes de Ca^{2+} . O coração contém canais de cálcio *intracelulares* (p. ex., os receptores de rianodina e canais de cálcio ativados por trifosfato de inositol, descritos no [Capítulo 4](#), que são importantes na contração do miocárdio) e canais de cálcio voltagem-dependentes na membrana plasmática, que são importantes para o controle da frequência e ritmo cardíacos. O principal tipo de canal de cálcio voltagem-dependente no miocárdio funcional do adulto é o canal tipo L, que também é importante na musculatura lisa vascular; os canais do tipo L são importantes em regiões especializadas em condução, bem como no miocárdio ativo.

O potencial de ação de uma célula muscular cardíaca ideal é mostrado na [Figura 21.1A](#) e se divide em cinco fases: 0 (despolarização rápida), 1 (repolarização parcial), 2 (platô), 3 (repolarização) e 4 (marca-passo).

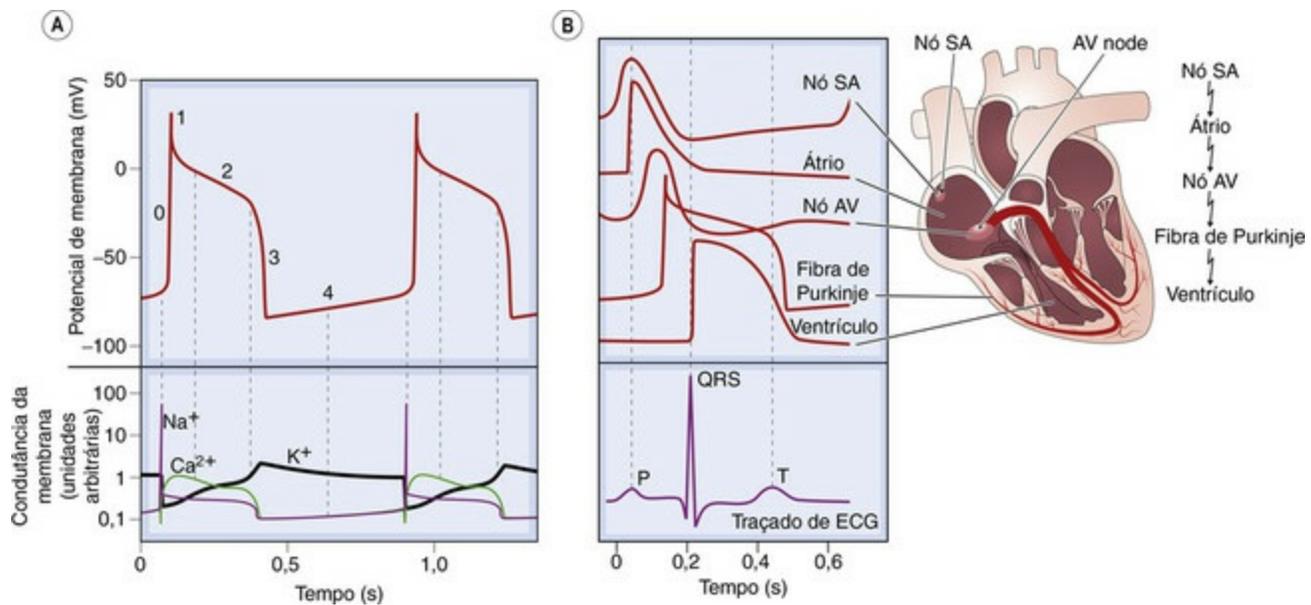


FIG. 21.1 O potencial de ação cardíaco.

[A] Fases do potencial de ação: 0, despolarização rápida; 1, repolarização parcial; 2, platô; 3, repolarização; 4, despolarização de marca-passo. O painel inferior mostra as alterações acompanhantes na condutância da membrana para Na⁺, K⁺ e Ca²⁺. [B] Condução do impulso através do coração com o traçado do eletrocardiograma (ECG) correspondente. Observe que o retardo mais longo ocorre no nó atrioventricular (AV), onde o potencial de ação tem uma onda caracteristicamente lenta. SA, sinoatrial.

▼ Os mecanismos iônicos subjacentes a estas fases podem ser assim resumidos.

Fase 0, despolarização rápida, ocorre quando o potencial de membrana alcança um limiar de disparo crítico (cerca de -60 mV), no qual a corrente de entrada de Na⁺ que passa através dos canais de sódio voltagem-dependentes torna-se grande o suficiente para produzir uma despolarização regenerativa (“tudo-ou-nada”). Esse mecanismo é o mesmo responsável pela geração de potencial de ação nos neurônios (Cap. 4). A ativação dos canais de sódio por despolarização da membrana é transitória, e se a membrana permanecer despolarizada por mais que alguns milissegundos, esses canais se fecharão novamente (inativação). Encontram-se, portanto, fechados durante o platô do potencial de ação e permanecem indisponíveis para início de outro potencial de ação até que a membrana se repolarize.

Fase 1, repolarização parcial, ocorre à medida que a corrente de Na⁺ é inativada. Pode haver, também, uma corrente de saída transitória, sensível à voltagem.

Fase 2, o platô, decorre de uma corrente de entrada de Ca²⁺. Os canais de cálcio mostram um padrão de ativação e inativação sensível à voltagem, qualitativamente semelhante aos canais de sódio, mas com uma evolução temporal muito mais lenta. O platô é auxiliado por uma propriedade especial da membrana do músculo cardíaco conhecida como retificação em sentido interno, o que significa que a condutância ao K⁺ cai a um nível baixo quando a membrana é despolarizada. Por causa disso, há pouca tendência para uma corrente de saída de K⁺ que restaure o potencial de repouso da membrana durante o platô, de modo que uma corrente de entrada de Ca²⁺ relativamente pequena é suficiente para manter o platô. Uma corrente de sódio persistente (I_{NaP}) também contribui para o platô; é um contribuinte importante para

arritmias isquêmicas e é um alvo farmacológico (pág. 260).

Fase 3, repolarização, ocorre à medida que é inativada a corrente de Ca^{2+} e é ativada uma corrente de saída retificadora de K^+ tardia (análoga, porém muito mais lenta que a corrente de K^+ que causa repolarização em fibras nervosas; Cap. 4), produzindo uma corrente de saída de K^+ . Esta é ampliada por outra corrente de K^+ , que é ativada por altas concentrações intracelulares de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ durante o platô e, às vezes, também por outras correntes de K^+ , incluindo uma por meio de canais ativados pela acetilcolina (pág. 253), e outra que é ativada pelo ácido araquidônico liberado em condições patológicas, como no infarto do miocárdio.

Fase 4, o potencial de marca-passo, é uma despolarização gradual durante a diástole. A atividade de marca-passo é normalmente encontrada somente em tecido nodal e de condução. O potencial de marca-passo é causado por uma combinação do aumento das correntes de entrada com o declínio das correntes de saída durante a diástole. Geralmente, é mais rápido nas células do nó SA, que, portanto, atuam como marca-passo para o coração inteiro. As células do nó SA têm uma condutância basal maior para Na^+ do que os miócitos atriais ou ventriculares, levando à maior corrente basal de entrada. Além disso, a inativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes gradualmente diminui durante a diástole, resultando em uma crescente corrente de entrada de Ca^{2+} no período final desse processo. A ativação de canais de cálcio do tipo T durante a fase final da diástole contribui para a atividade de marca-passo do nó SA. O potencial de membrana negativo no início da diástole ativa um canal de cátions que é permeável ao Na^+ e K^+ e dá origem a mais uma corrente de entrada denominada I_f .¹ Um inibidor desta corrente, a **ivabradina**, provoca bradicardia e é usado terapeuticamente (ver adiante).

Várias correntes de saída voltagem e tempo-dependentes desempenham também seu papel: a corrente de K^+ retificadora tardia (I_K), que é ativada durante o potencial de ação, é “desligada” pelo potencial de membrana negativo no início da diástole. A corrente originada pela bomba eletrogênica de Na^+/K^+ também contribui para a corrente de saída durante o potencial de marca-passo.

¹“f” é de *funny* (“engraçado”), porque não é habitual que canais de cátions sejam ativados por hiperpolarização; os eletrofisiologistas cardíacos possuem um senso de humor peculiar!

A **Figura 21.1B** mostra a configuração do potencial de ação em diferentes partes do coração. A fase 0 está ausente nas regiões nodais, em que a velocidade de condução é correspondentemente lenta (~ 5 cm/s), em comparação com outras regiões, como as fibras de Purkinje (velocidade de condução de ~ 200 cm/s), que transmitem o potencial de ação rapidamente aos ventrículos. As regiões que necessitam de uma corrente de entrada rápida apresentam um período refratário muito mais prolongado do que as regiões de condução rápida. Isso só ocorre porque leva um tempo considerável (algumas centenas de milissegundos) para a recuperação da corrente de entrada lenta após sua inativação durante o potencial de ação, e porque o período refratário ultrapassa o

potencial de ação. Nas fibras de condução rápida, a inativação da corrente de Na^+ recupera-se rapidamente e a célula se torna excitável, novamente, quase no momento em que é repolarizada.

O padrão organizado do ritmo sinusal pode alterar-se por cardiopatia ou pela ação de fármacos ou hormônios circulantes, e uma aplicação terapêutica importante dos fármacos é restaurar um ritmo cardíaco normal no local em que tenha sido alterado. A causa mais comum de arritmia cardíaca é a cardiopatia isquêmica, e muitas mortes após infarto do miocárdio resultam da *fibrilação ventricular*, e não diretamente da falência contrátil. A fibrilação é um estado no qual as câmaras do coração param de contrair-se de modo coordenado, pois o ritmo é substituído por atividade elétrica caótica, causando contrações rápidas e descoordenadas nos ventrículos ou átrios que não suportam o conteúdo ejetado pelas câmaras afetadas.

Distúrbios do ritmo cardíaco

Clinicamente, as arritmias são classificadas de acordo com:

- local de origem da anormalidade – atriais, juncionais ou ventriculares;
- aumento da frequência (*taquicardia*) ou sua diminuição (*bradicardia*).

As arritmias podem causar palpitações (percepção dos batimentos cardíacos) ou sintomas de hipoperfusão cerebral (sensação de desmaio iminente ou perda de consciência). Seu diagnóstico depende do eletrocardiograma (ECG) de superfície, e os detalhes estão além do propósito deste livro – ver [Opie & Gersh \(2013\)](#). Os tipos mais comuns de taquiarritmia são a *fibrilação atrial*, em que os batimentos cardíacos são completamente irregulares, e a *taquicardia supraventricular* (TSV), em que os batimentos cardíacos são rápidos, mas regulares. São comuns os batimentos ectópicos ocasionais (ventriculares ou supraventriculares). As taquiarritmias ventriculares sustentadas são muito menos comuns, porém muito mais graves; incluem a *taquicardia ventricular* e a *fibrilação ventricular*, nas quais a atividade elétrica nos ventrículos é completamente caótica e o débito cardíaco cessa. As bradiarritmias incluem vários tipos de *bloqueio cardíaco* (p. ex., no nó AV ou SA) e a parada completa da atividade elétrica (“*parada assistólica*”). Geralmente, não se sabe ao certo quais dentre os vários mecanismos discutidos adiante são responsáveis. Estes mecanismos celulares, todavia, fornecem um ponto de partida útil para compreender como funcionam os antiarrítmicos. Quatro fenômenos básicos são subjacentes aos distúrbios do ritmo cardíaco:

1. Retardo da pós-despolarização.
2. Reentrada.
3. Atividade de marca-passo ectópico.
4. Bloqueio cardíaco.

A principal causa de retardo da pós-despolarização é uma $[\text{Ca}^{2+}]_i$ anormalmente elevada, o que desencadeia uma corrente de entrada e, por isso, uma série de potenciais de ação anormais ([Fig. 21.2](#)). A pós-despolarização decorre de uma corrente de entrada resultante, conhecida como corrente de entrada transitória. Uma elevação da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ativa a troca de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Isto transfere um Ca^{2+} para fora da célula, em troca da entrada de três

Na^+ , resultando em influxo de uma carga positiva e, por isso, em despolarização da membrana. O $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumentado também contribui para a despolarização através da abertura dos canais de cátions não seletivos na membrana plasmática. Consequentemente, a hipercalcemia (que eleva a entrada de Ca^{2+}) promove a pós-despolarização. A hipocalcemia também influencia a repolarização, através de um efeito sobre o mecanismo de comporta dos canais de potássio retificadores tardios cardíacos. Muitos fármacos, inclusive aqueles cujos principais efeitos são exercidos sobre outros órgãos, retardam a repolarização cardíaca por ligação ao potássio ou a outros canais cardíacos ou por influência de concentrações de eletrólitos (Roden, 2004). A repolarização retardada, evidenciada pelo prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, aumenta a entrada de Ca^{2+} durante o potencial de ação prolongado, levando à pós-despolarização, que traz o risco de causar arritmias ventriculares perigosas. O prolongamento do intervalo QT é uma preocupação no desenvolvimento de fármacos (ver seção em fármacos da Classe III, pág. 258 e ver Cap. 57).

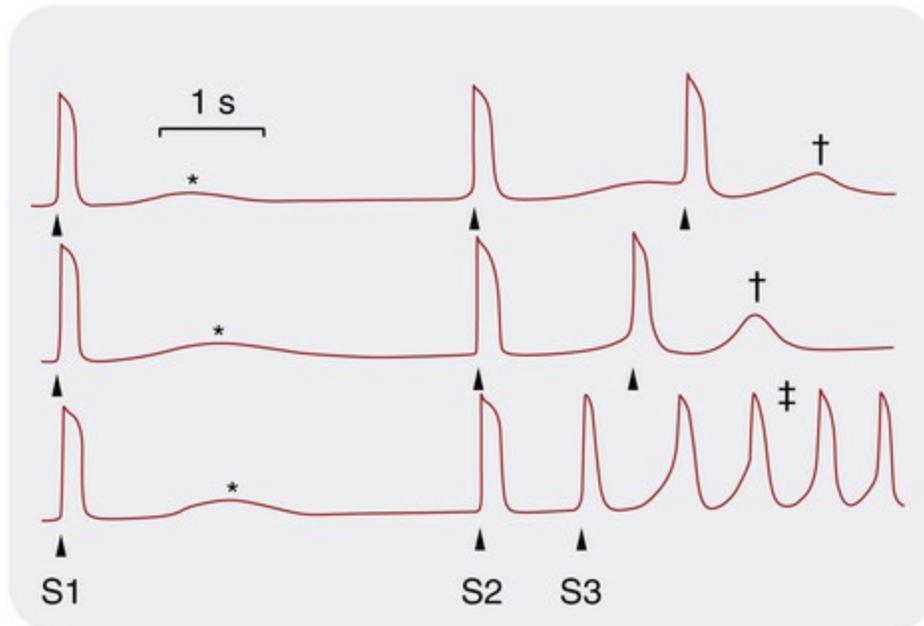


FIG. 21.2 Pós-despolarização em músculo cardíaco registrada em seio coronário de cão na presença de norepinefrina.

O primeiro estímulo (S1) causa um potencial de ação seguido por uma pequena pós-despolarização. À medida que diminui o intervalo S2-S3, a pós-despolarização fica maior (†) até que desencadeia uma série indefinida de potenciais de ação (‡). (Adaptado de Wit AL, Cranefield PF 1977 Circ Res 41, 435.)

Normalmente, o potencial de ação cardíaco extingue-se depois de ter ativado os ventrículos, porque é cercado pelo tecido refratário, que acabou de atravessar. A *reentrada* (Fig. 21.3) descreve uma situação em que o impulso reexcita regiões do miocárdio depois de passado o período refratário, causando circulação contínua dos potenciais de ação. Pode resultar de anomalias anatômicas ou, mais frequentemente, de lesão do miocárdio. A reentrada é subjacente a muitos tipos de arritmias, cujo padrão depende do local do circuito reentrante, que pode estar em átrios, ventrículos ou tecido nodal. Um simples anel de tecido pode dar origem a um ritmo reentrante se houver um bloqueio de

condução transitório ou unidirecional. Normalmente, um impulso originado em qualquer ponto do anel se propagará em ambas as direções e será extinto quando os dois impulsos se encontrarem, mas, se uma área lesada causar um bloqueio transitório (de modo que um impulso seja bloqueado, mas o segundo consiga atravessar; Fig. 21.3) ou um bloqueio unidirecional, poderá ocorrer circulação contínua do impulso. Isso é conhecido como *movimento circular* e foi demonstrado, experimentalmente, em anéis de tecidos de águas-vivas há muitos anos.

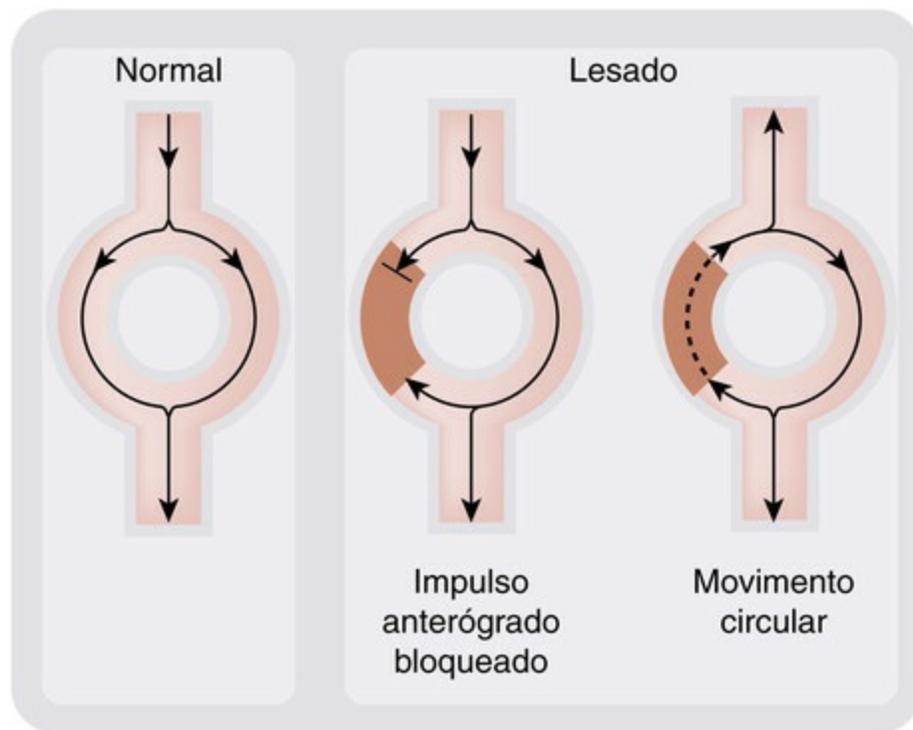


FIG. 21.3 Geração de um ritmo reentrante por uma área de miocárdio lesada. Área lesada (marrom) conduz apenas em uma direção. Isto perturba o padrão normal de condução e permite que ocorra circulação contínua do impulso.

Embora o marca-passo fisiológico resida no nó SA, outros tecidos cardíacos podem assumir atividade de marca-passo. Isso fornece um mecanismo de segurança na eventualidade de uma falha do nó SA, mas também pode desencadear taquiarritmias. A atividade ectópica de marca-passo é incentivada pela atividade simpática e por despolarização parcial, que pode ocorrer durante isquemia. As catecolaminas, atuando sobre receptores β_1 -adrenérgicos (pág. 252, aumentam a taxa de despolarização durante a fase 4 e podem fazer com que partes normalmente em repouso do coração assumam um ritmo espontâneo. Várias taquiarritmias (p. ex., fibrilação atrial paroxística) podem ser desencadeadas por circunstâncias associadas ao aumento da atividade simpática. A dor (p. ex., durante infarto do miocárdio) aumenta a descarga simpática e libera epinefrina da glândula suprarrenal. A despolarização parcial decorrente de lesão isquêmica também causa atividade anormal de marca-passo.

O *bloqueio cardíaco* decorre de fibrose ou lesão isquêmica do sistema de condução (muitas vezes no nó AV). No bloqueio cardíaco completo, os átrios e ventrículos batem independentemente entre si, pulsando os ventrículos em uma frequência lenta

determinada pelo marca-passo, que assume o comando distalmente ao bloqueio. Uma falha completa esporádica da condução AV causa períodos súbitos de perda de consciência (crises de Stokes-Adams) e é tratada pela implantação de um marca-passo artificial.



Arritmias cardíacas

- As arritmias originam-se em razão de:
 - retardo da pós-despolarização, que desencadeia batimentos ectópicos
 - reentrada, decorrente de bloqueio parcial de condução
 - atividade ectópica de marca-passo
 - **bloqueio cardíaco.**
- O retardo da pós-despolarização é causado por uma corrente de entrada associada a Ca^{2+} intracelular anormalmente elevado.
- A reentrada é facilitada quando partes do miocárdio são despolarizadas em decorrência de uma doença.
- A atividade ectópica de marca-passo é exacerbada pela atividade simpática.
- O bloqueio cardíaco advém de doença no sistema de condução, especialmente do nó atrioventricular.
- Clinicamente, as arritmias estão divididas:
 - de acordo com seu local de origem (supraventricular e ventricular)
 - **de acordo com aumento ou diminuição da frequência cardíaca (taquicardia ou bradicardia).**

Contração cardíaca

O débito cardíaco é o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico ventricular esquerdo médio (p. ex., o volume de sangue ejetado do ventrículo em cada batimento). A frequência cardíaca é controlada pela divisão autônoma do sistema nervoso ([Caps. 13 e 14](#); ver pág. 252). O volume sistólico é determinado por uma combinação de fatores, inclusive alguns intrínsecos ao próprio coração e outros fatores hemodinâmicos extrínsecos. Os fatores intrínsecos regulam a contratilidade do miocárdio através de $[Ca^{2+}]_i$ e ATP, e são sensíveis a vários fármacos e processos patológicos. Os fatores circulatórios extrínsecos incluem a elasticidade e o estado contrátil das artérias e veias, além do volume e da viscosidade do sangue, que determinam, em conjunto, a carga cardíaca (pré-carga e pós-carga, ver adiante). Os fármacos que influenciam esses fatores circulatórios são de fundamental importância no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Eles são tratados no [Capítulo 22](#).

Contratilidade e viabilidade do miocárdio

O maquinário contrátil do músculo estriado do miocárdio é basicamente o mesmo que o

do músculo estriado voluntário (Cap. 4). Envolve a ligação de Ca^{2+} à troponina C; isto muda a conformação do complexo da troponina, permitindo formação de pontes cruzadas da miosina com a actina e início da contração. A **levosimendana** (um fármaco utilizado para o tratamento de insuficiência cardíaca descompensada; Cap. 22) aumenta a força da contração cardíaca por ligação com a troponina C e sensibilização desta última à ação do Ca^{2+} .

▼ Muitos efeitos medicamentosos sobre a contratilidade cardíaca podem ser explicados em termos de ações sobre a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ através de efeitos sobre os canais de cálcio na membrana plasmática ou no retículo sarcoplasmático, ou sobre a bomba de Na^+/K^+ , que influencia indiretamente a bomba de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (pág. 259). Outros fatores que afetam a força de contração são a disponibilidade de oxigênio e uma fonte de energia metabólica, tal como os ácidos graxos livres. O *atordoamento* do miocárdio – disfunção contrátil que persiste depois de isquemia e reperfusão apesar da restauração do fluxo sanguíneo e ausência de necrose cardíaca – ainda não foi completamente entendido, mas pode ser clinicamente importante. Seu inverso é conhecido como *pré-condicionamento isquêmico*; isto se refere a uma melhora da capacidade de suportar isquemia após episódios isquêmicos prévios. Este estado potencialmente benéfico também poderia ser clinicamente importante. Há algumas evidências de que seja mediado por *adenosina* (Cap. 16), que se acumula quando há depleção de ATP. A adenosina exógena propicia proteção semelhante à causada pelo pré-condicionamento isquêmico, e o bloqueio dos receptores de adenosina impede o efeito protetor do pré-condicionamento (Gross & Auchampach, 2007). Há considerável interesse em desenvolver estratégias para minimizar os efeitos prejudiciais da isquemia enquanto se maximiza o pré-condicionamento.

Curvas de função ventricular e insuficiência cardíaca

A força de contração do coração é determinada, em parte, por sua contratilidade intrínseca (que, como descrito anteriormente, depende da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e da disponibilidade de ATP), e, em parte, por fatores hemodinâmicos extrínsecos que afetam o volume diastólico final e, por isso, o comprimento das fibras musculares em repouso. O volume diastólico final é determinado pela pressão diastólica final, e seu efeito sobre o trabalho de batimento é expresso na lei de Frank-Starling do coração, que reflete uma propriedade inerente do sistema contrátil. A lei de Frank-Starling pode ser representada como uma curva de função ventricular (Fig. 21.4). A área dentro da curva pressão-volume durante o ciclo cardíaco fornece uma medida do trabalho de batimento ventricular. É dada, aproximadamente, pelo produto do volume sistólico e pressão arterial média. Como Starling demonstrou, fatores extrínsecos ao coração afetam seu desempenho de vários modos, sendo particularmente importantes para o aumento de carga dois padrões de resposta:

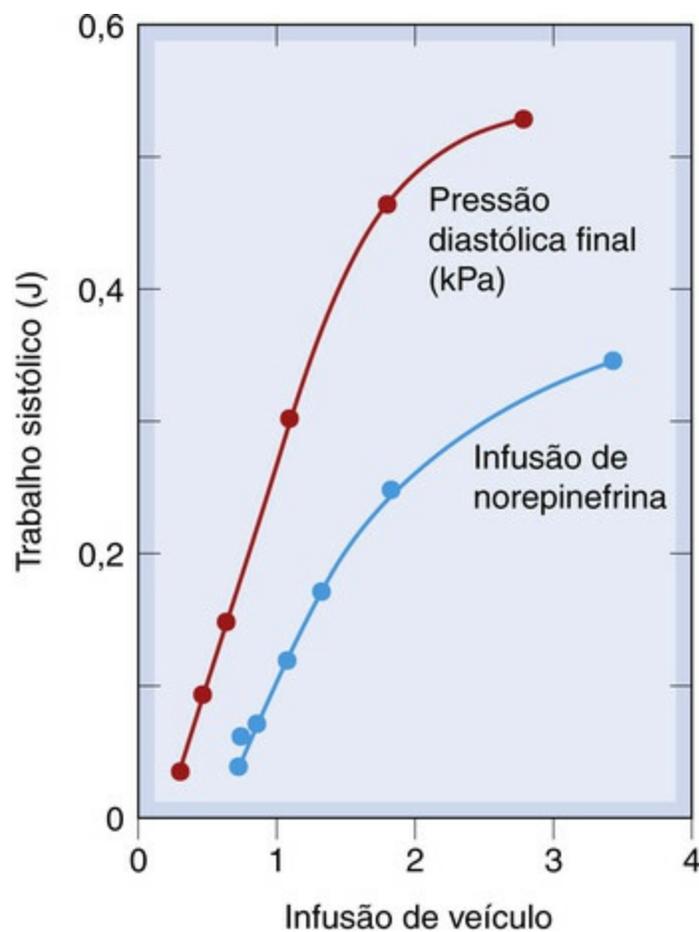


FIG. 21.4 Curvas de função ventricular no cão. A infusão de soro fisiológico aumenta o volume sanguíneo e, por isso, a pressão diastólica final. Isto aumenta o trabalho sistólico (controle “extrínseco”), aumentando a força de contração do coração. Esta relação é chamada curva de Starling. A norepinefrina tem uma ação direta sobre o coração (controle “intrínseco”), aumentando a inclinação da curva de Starling. (Redesenhado de Sarnoff SJ et al. 1960 Circ Res 8, 1108.)

1. Aumento da pressão de enchimento cardíaco (*pré-carga*), causado por aumento do volume sanguíneo ou por venoconstrição, aumenta o volume diastólico final ventricular. Isto aumenta o volume sistólico e, por isso, o débito cardíaco e a pressão arterial média. Tanto o trabalho cardíaco como o consumo cardíaco de oxigênio aumentam.
2. A constrição de vasos de resistência aumenta a *pós-carga*. O volume diastólico final e, por isso, o trabalho para o batimento, ficam inicialmente inalterados, mas o trabalho de batimento constante em face da resistência vascular aumentada reduz o volume sistólico e, portanto, aumenta o volume diastólico final. Isto, por sua vez, aumenta o trabalho de batimento até que o estado de equilíbrio seja restabelecido com aumento do volume diastólico final e o mesmo débito cardíaco anterior. Como acontece com a *pré-carga* aumentada, o trabalho cardíaco e o consumo cardíaco de oxigênio aumentam.

A pressão de enchimento ventricular normal é de apenas alguns centímetros de água, na parte íngreme da curva de função ventricular, de modo que um grande aumento do trabalho de batimento pode ser atingido com apenas um reduzido aumento da pressão de enchimento. O mecanismo de Starling tem papel discreto no controle do débito cardíaco em indivíduos saudáveis (p. ex., durante exercício), porque as alterações da

contratilidade, principalmente em decorrência de alterações da atividade nervosa simpática, atingem a regulação necessária sem qualquer aumento da pressão de enchimento ventricular (Fig. 21.4). Diferentemente, o coração desnervado em pacientes que tenham recebido um transplante cardíaco depende do mecanismo de Starling para aumentar o débito cardíaco durante exercício.

Na insuficiência cardíaca o débito não é suficiente para satisfazer as necessidades do organismo. Nas fases iniciais isto ocorre somente quando a demanda aumenta durante o exercício, porém, mais tarde, com o avanço da doença, a insuficiência de débito manifesta-se também no repouso. Suas causas são muitas, mais frequentemente a cardiopatia isquêmica. Nos pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 22), o coração pode não ser capaz de oferecer tanto sangue quanto os tecidos precisam, mesmo quando sua contratilidade está aumentada por atividade simpática. Nestas condições a curva de função ventricular basal (p. ex., em repouso) fica muito deprimida e há uma reserva insuficiente no sentido de contratilidade extra que possa ser obtida por atividade simpática para possibilitar que o débito cardíaco seja mantido durante exercício sem um grande aumento da pressão venosa central (Fig. 21.4). O edema de tecidos periféricos (aparente nos membros inferiores) e dos pulmões (causando falta de ar) é uma consequência importante da insuficiência cardíaca. É causado pelo aumento da pressão venosa e retenção de Na^+ (Cap. 22).

Consumo de oxigênio pelo miocárdio e fluxo sanguíneo coronariano

Relativamente às suas grandes necessidades metabólicas, o coração é um dos tecidos com pior perfusão no organismo. O fluxo coronariano é, em circunstâncias normais, estreitamente relacionado com o consumo de oxigênio pelo miocárdio, e ambos mudam dentro de uma faixa de quase 10 vezes entre as condições de repouso e o exercício máximo. A maioria dos fármacos que influenciam o metabolismo cardíaco fazem-no indiretamente, influenciando o fluxo sanguíneo coronariano (contudo, tem sido reivindicado que a **trimetazidina**, usada em alguns países europeus, melhora a utilização da glicose pelo miocárdio, por meio da inibição do metabolismo dos ácidos graxos).



Contração miocárdica

- Os fatores controladores são:
 - contratilidade intrínseca do miocárdio
 - **fatores circulatórios extrínsecos.**
- A contratilidade do miocárdio depende, criticamente, do Ca^{2+} intracelular e, por isso, de:
 - entrada de Ca^{2+} através da membrana celular
 - **armazenamento de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático.**
- Os principais fatores que controlam a entrada de Ca^{2+} são:

- atividade dos canais de cálcio controlados por voltagem
- **Na⁺ intracelular, que afeta as trocas Ca²⁺/Na⁺.**
- Catecolaminas, glicosídeos cardíacos e outros mediadores e fármacos influenciam estes fatores.
- O controle extrínseco da contração cardíaca dá-se através da dependência do trabalho de batimento sobre o volume diastólico final, expresso na lei de Frank-Starling.
- O trabalho cardíaco é afetado, independentemente, pela pós-carga (p. ex., resistência periférica e complacência arterial) e pela pré-carga (p. ex., pressão venosa central).

Fatores fisiológicos

Os principais fatores fisiológicos que regulam o fluxo coronariano são:

- fatores físicos;
- controle vascular por metabólitos;
- controle neural e humoral.

Fatores físicos

Durante a sístole, a pressão exercida pelo miocárdio sobre os vasos que o atravessam é igual ou superior à pressão de perfusão, de modo que ocorre fluxo coronariano somente durante a diástole. A diástole é abreviada mais que a sístole durante a taquicardia, reduzindo o período disponível para perfusão do miocárdio. Durante a diástole, a pressão de perfusão efetiva é igual à diferença entre as pressões aórtica e ventricular (Fig. 21.5). Se a pressão aórtica diastólica cair ou se a pressão ventricular diastólica aumentar, a pressão de perfusão cairá (a menos que outros mecanismos de controle possam compensar), o mesmo ocorrendo com o fluxo sanguíneo coronariano. A estenose da valva aórtica reduz a pressão aórtica, mas aumenta a pressão do ventrículo esquerdo proximalmente à valva estreitada e costuma causar precordialgia isquêmica (angina) mesmo na ausência de coronariopatia.

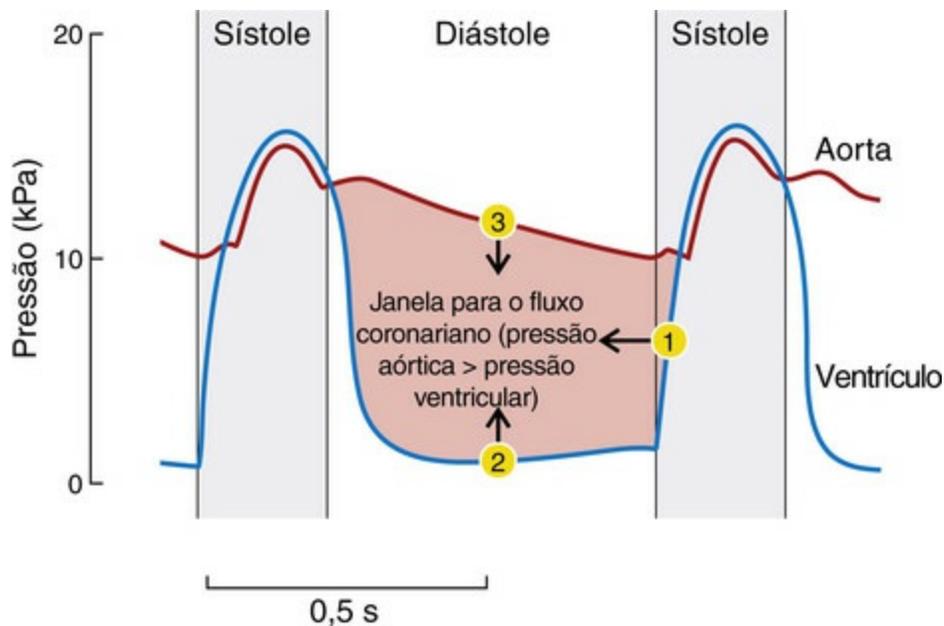


FIG. 21.5 Fatores mecânicos que afetam o fluxo sanguíneo coronariano.

A "janela" para o fluxo coronariano pode ser diminuída por: (1) encurtamento da diástole, quando aumenta a frequência cardíaca; (2) aumento da pressão diastólica final ventricular; e (3) redução da pressão arterial diastólica.

Controle vascular por metabólitos/mediadores

O controle vascular por metabólitos é o mecanismo mais importante pelo qual o fluxo coronariano é regulado. Uma redução da pressão parcial de oxigênio (P_{O_2}) causa acentuada vasodilatação dos vasos coronarianos *in situ*, mas tem pouco efeito sobre tiras isoladas de artéria coronária. Isto sugere que seja uma alteração nos metabólitos produzidos pelas células miocárdicas, e não a alteração da P_{O_2} em si, que controla o estado dos vasos coronarianos, sendo a *adenosina* uma candidata popular a metabólito dilatador (Cap. 16).

Controle neural e humoral

Os vasos coronarianos dispõem de densa inervação simpática, mas os nervos simpáticos (como as catecolaminas circulantes) exercem apenas um pequeno efeito direto sobre a circulação coronariana. Os grandes vasos coronarianos possuem receptores α -adrenérgicos que medeiam a vasoconstrição, enquanto os vasos menores têm receptores β_2 -adrenérgicos que têm efeito dilatador. Os vasos coronarianos também são inervados por nervos purinérgicos, peptidérgicos e nitrérgicos, e a inibição seletiva de NOS1 reduz em cerca de um terço o fluxo sanguíneo coronariano basal em pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais (Seddon *et al.*, 2009). As respostas coronárias vasculares à atividade mecânica e metabólica durante o exercício ou eventos patológicos sobrepõem os efeitos endócrinos e neurais.



Fluxo coronariano, isquemia e infarto

- Em relação ao consumo de oxigênio, o coração tem irrigação menor do que a maioria

dos órgãos.

- O fluxo coronariano é controlado, principalmente, por:
 - fatores físicos, incluindo a pressão transmural durante a sístole
 - **metabólitos vasodilatadores**.
- A inervação autônoma é de importância menor.
- A isquemia coronariana geralmente decorre de aterosclerose e causa angina. Isquemia súbita geralmente é causada por trombose e pode resultar em infarto do miocárdio.
- O espasmo coronariano pode causar angina (angina variante).
- A isquemia causa sobrecarga celular de Ca^{2+} e pode ser responsável por:
 - morte celular
 - **arritmias**.

Controle autônomo do coração

As divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso (Caps. 12-14) exercem, independentemente, um efeito tônico sobre o coração em repouso e influenciam cada um dos aspectos da função cardíaca discutidos anteriormente, ou seja, a frequência e o ritmo, a contração, o metabolismo e o fluxo sanguíneo do miocárdio.

Sistema simpático

Os principais efeitos de atividade simpática sobre o coração são:

- aumento da força de contração (efeito *inotrópico* positivo; Fig. 21.6);

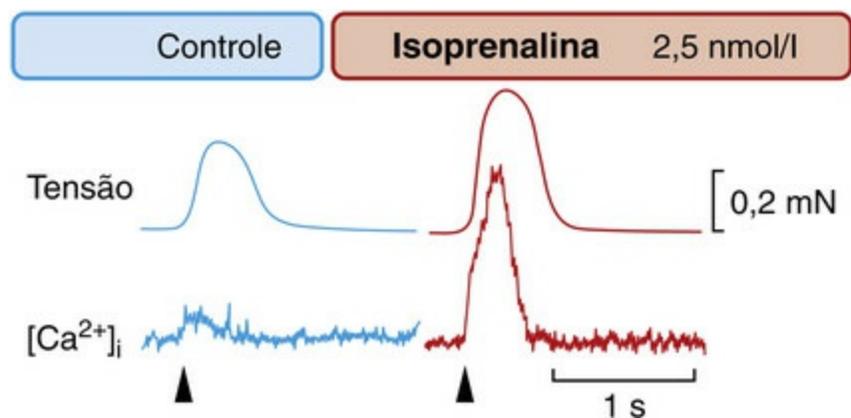


FIG. 21.6 O transiente de cálcio em músculo cardíaco de rato.

Um grupo de células recebeu injeção de um indicador fosforescente de Ca^{2+} , a equorina, que permite que a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ seja monitorada opticamente. A isoprenalina causa grande aumento na tensão e da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ transitória causado por um estímulo elétrico (▲). (De Allen DG, Blinks JR 1978 Nature 273, 509.)

- aumento da frequência cardíaca (efeito *cronotrópico* positivo; Fig. 21.7);

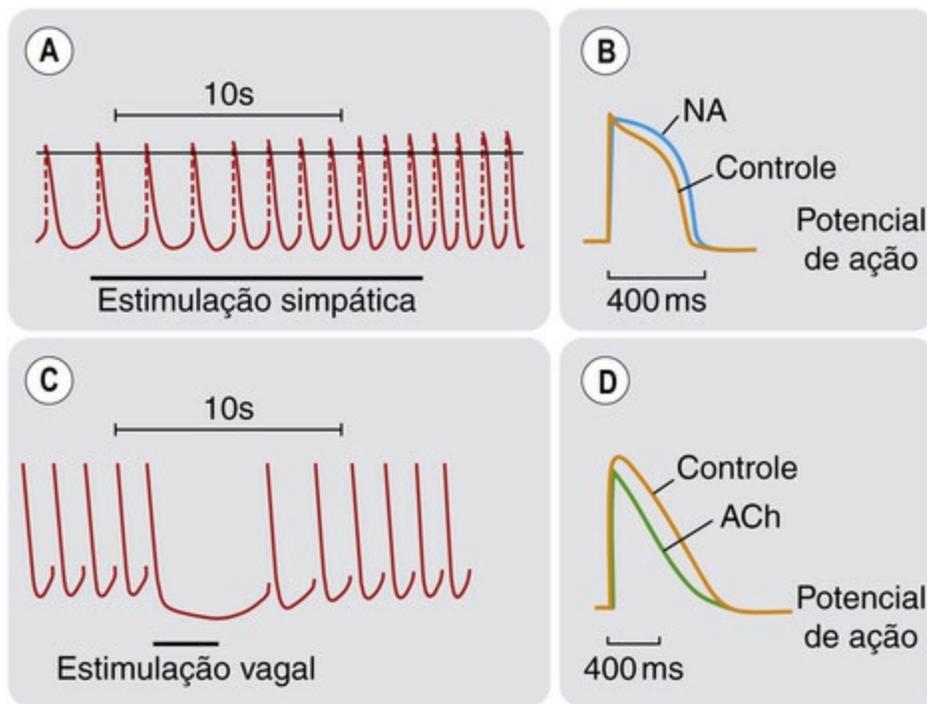


FIG. 21.7 Regulação autônoma do batimento cardíaco.

[A] e [B]. Efeitos da estimulação simpática e da norepinefrina (NE). [C] e [D]. Efeitos da estimulação parassimpática e da acetilcolina (ACh). A estimulação simpática (painel [A]) aumenta a inclinação do potencial de marca-passo e aumenta a frequência cardíaca, enquanto a estimulação parassimpática (painel [C]) abole o potencial de marca-passo, hiperpolariza a membrana e para, temporariamente, o coração (seio venoso de rã). A NE (painel [B]) prolonga o potencial de ação, enquanto a ACh (painel [D]) o abrevia (átrio de rã). (Painéis [A] e [C] de Hutter OF, Trautwein W 1956 J Gen Physiol 39: 715; painel [B] Reuter H 1974 J Physiol 242: 429; painel [D] Giles WR, Noble SJ 1976 J Physiol 261, 103.)

- aumento do *automatismo*;
- repolarização e *restauração da função* após despolarização cardíaca generalizada;
- redução da *eficiência* cardíaca (p. ex., o consumo de oxigênio aumenta mais que o trabalho cardíaco);
- hipertrofia cardíaca (que parece ser mediada diretamente pela estimulação dos receptores adrenérgicos α e β do miocárdio, e não por alterações hemodinâmicas).

▼ Esses efeitos resultam principalmente da ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos. Os efeitos β_1 das catecolaminas sobre o coração, embora complexos, provavelmente ocorrem todos através da ativação da adenilil ciclase, resultando no aumento do AMPc intracelular (Cap. 3). O AMPc ativa a proteína quinase A, que fosforila pontos nas subunidades α_1 dos canais de cálcio. Isto aumenta a probabilidade de que os canais se abram, aumentando a corrente de entrada de Ca^{2+} e, assim, a força de contração cardíaca (Fig. 21.6). A ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos também aumenta a sensibilidade do maquinário contrátil ao Ca^{2+} , possivelmente pela fosforilação da troponina C; além disso, facilita a captura de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, desse modo aumentando a quantidade de Ca^{2+} disponível para liberação pelo potencial de ação. A resultante da ação das catecolaminas é elevar e tornar mais inclinada a curva de função ventricular (Fig. 21.4). O aumento da frequência cardíaca resulta do aumento da inclinação do potencial do marca-passo (Figs. 21.1 e 21.7A). O aumento da entrada de Ca^{2+} também aumenta o automatismo em razão do efeito da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sobre a corrente de

entrada transitória, o que pode resultar em uma salva de potenciais de ação após um único estímulo (Fig. 21.2).

A ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos repolariza o miocárdio lesado ou hipóxico por estímulo da bomba de Na^+/K^+ . Isso pode restaurar a função se tiver ocorrido assistolia após infarto do miocárdio, e a **epinefrina** é um dos fármacos mais importantes usados durante a parada cardíaca.

A redução da eficiência cardíaca pelas catecolaminas é importante porque significa que as necessidades de oxigênio do miocárdio aumentam. Isto limita o uso de agonistas β , como a epinefrina e a **dobutamina** para choque circulatório (Cap. 22). O infarto do miocárdio ativa a divisão simpática do sistema nervoso (Fig. 21.8), provocando o efeito indesejável de aumentar as necessidades de oxigênio do miocárdio comprometido.

Sistema parassimpático

A atividade parassimpática produz efeitos que são, em geral, opostos aos da ativação simpática. No entanto, contrastando com a atividade simpática, a divisão parassimpática do sistema nervoso tem pouco efeito sobre a contratilidade; seus efeitos principais são sobre a frequência e o ritmo, ou seja:

- diminuição da frequência cardíaca e redução do automatismo;
- inibição da condução AV.

▼ Esses efeitos resultam da ocupação de receptores muscarínicos (M_2) da acetilcolina, que são abundantes em tecido nodal e atrial, mas esparsos nos ventrículos. Estes receptores são acoplados, negativamente à adenilil ciclase e, deste modo, reduzem a formação de AMPc, atuando para inibir a abertura dos canais de Ca^{2+} tipo L e reduzir a corrente lenta de Ca^{2+} , em oposição aos receptores β_1 -adrenérgicos. Os receptores M_2 também abrem um tipo de canal de K^+ conhecido como GIRK (canal de potássio retificador de entrada associado à proteína G). O resultante aumento da permeabilidade ao K^+ produz uma corrente hiperpolarizante que se opõe à corrente de entrada de marca-passo, tornando o coração mais lento e reduzindo o automatismo (Fig. 21.7C). A atividade vagal em geral aumenta durante o infarto do miocárdio, estando vinculada tanto à estimulação vagal aferente como ao efeito colateral dos opioides usados no controle da dor; além disso, os efeitos parassimpáticos são importantes na predisposição a arritmias agudas.

A estimulação vagal diminui a força de contração dos átrios, em associação com o acentuado encurtamento do potencial de ação (Fig. 21.7D). O aumento da permeabilidade ao K^+ e a redução da corrente de Ca^{2+} contribuem, ambos, para o bloqueio de condução no nó AV, onde a propagação depende da corrente de Ca^{2+} . O potencial de ação atrial mais curto reduz o período refratário, o que pode levar a arritmias reentrantes. Os vasos coronarianos não possuem inervação colinérgica; conseqüentemente, a divisão parassimpática do sistema nervoso tem pouco efeito

sobre o tônus das artérias coronárias (Cap. 13).



Controle autônomo do coração

- A atividade simpática, atuando através dos receptores β_1 -adrenérgicos, aumenta a frequência, a contratilidade e o automatismo cardíacos, mas reduz a eficiência cardíaca (com relação ao consumo de oxigênio).
- Os receptores β_1 -adrenérgicos atuam por aumento da formação de AMPc, o que aumenta as correntes de Ca^{2+} .
- A atividade parassimpática, atuando através dos receptores muscarínicos M_2 , causa diminuição da frequência cardíaca, diminuição da força de contração (somente dos átrios) e inibição da condução atrioventricular.
- Os receptores M_2 inibem a formação de AMPc e também abrem os canais de potássio, causando hiperpolarização.

Peptídeos natriuréticos cardíacos

Os peptídeos natriuréticos cardíacos são uma família importante de mediadores (para revisão, ver [Potter et al., 2009](#)). As células atriais contêm grânulos secretores e armazenam e liberam *peptídeo natriurético atrial* (ANP, do inglês, *atrial natriuretic peptide*). Este tem efeitos pronunciados sobre o rim e o sistema vascular. A liberação de ANP ocorre durante sobrecarga de volume em resposta ao estiramento dos átrios, e a infusão intravenosa de soro fisiológico é suficiente para estimular sua liberação. O peptídeo natriurético B (BNP) é liberado do músculo ventricular e se opõe à fibrose vascular; sua concentração plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca e é usada como auxiliar no diagnóstico. O peptídeo natriurético C (CNP) é armazenado no endotélio e, juntamente com as ações vasculares, influencia o desenvolvimento dos ossos longos.

Os principais efeitos dos peptídeos natriuréticos são: aumentar a eliminação de Na^+ e água pelo rim; relaxar a musculatura lisa vascular (exceto arteríolas eferentes dos glomérulos renais; ver adiante); aumentar a permeabilidade vascular; e inibir a liberação e/ou ações de vários hormônios vasoconstritores ou de retenção de sal e mediadores, incluindo aldosterona, angiotensina II, endotelina e hormônio antidiurético. Exercem seus efeitos por combinação com receptores de membrana (receptores de peptídeo natriurético, NPRs, que existem em pelo menos dois subtipos, designados A e B).²

▼ Tanto o receptor NPR-A como o NPR-B incorporam um centro guanilil ciclase catalítico (Cap. 3) que, quando ativado, aumenta o GMPc intracelular. Os nitratos orgânicos (discutidos adiante) e o óxido nítrico endógeno (Cap. 20) também aumentam o GMPc, apesar de interagirem com a guanilil ciclase solúvel, e não com aquela ligada à

membrana. As arteríolas aferentes glomerulares renais dilatam-se por efeito do ANP, mas as arteríolas eferentes contraem-se e, portanto, a pressão de filtração aumenta, levando ao aumento da filtração glomerular e da eliminação de Na⁺. Em outros territórios da vasculatura, os peptídeos natriuréticos causam relaxamento vascular e reduzem a pressão arterial. Seu potencial terapêutico, que permanece controverso (Richards, 2009) é considerado no [Capítulo 22](#).

Cardiopatía isquêmica

Os depósitos ateromatosos são universais nas artérias coronárias dos adultos que vivem em países desenvolvidos. São assintomáticos na maior parte da história natural da doença ([Cap. 23](#)), mas podem progredir insidiosamente, culminando em infarto agudo do miocárdio e suas complicações, incluindo arritmia e insuficiência cardíaca. Detalhes sobre cardiopatía isquêmica estão além do interesse deste livro e relatos excelentes estão disponíveis (p. ex., [Mann et al., 2014](#)) para os que buscam informações patológicas e clínicas. Aqui, simplesmente preparamos a cena para compreender o lugar dos fármacos que afetam a função cardíaca no tratamento desta forma mais comum de cardiopatía.

Consequências importantes da aterosclerose coronariana incluem:

- angina (precordialgia causada por isquemia cardíaca);
- infarto do miocárdio.

Angina

Ocorre angina quando a oferta de oxigênio ao miocárdio é insuficiente para suas necessidades. A dor tem distribuição característica no peito, membro superior e pescoço, e é ocasionada por esforço físico, frio ou agitação. Ocorre um tipo semelhante de dor no músculo esquelético quando se faz que ele contraia enquanto sua irrigação é interrompida, e Lewis mostrou, há muitos anos, que fatores químicos liberados pelo músculo isquêmico são os responsáveis. Possíveis candidatos incluem K⁺, H⁺ e adenosina ([Cap. 16](#)), todos eles sensibilizando ou estimulando os nociceptores ([Cap. 42](#)). É possível que o mesmo mediador que causa vasodilatação coronariana seja responsável, em concentração mais alta, por iniciar a dor.

Clinicamente são reconhecidos três tipos de angina: estável, instável e variante.

Angina estável

Esta é uma precordialgia previsível pelo esforço físico. É produzida por um aumento da demanda sobre o coração e geralmente causada por um estreitamento fixo dos vasos coronarianos por ateroma. A terapia sintomática é direcionada para alterar o trabalho cardíaco usando nitratos orgânicos, β-bloqueadores e/ou antagonistas do cálcio, juntamente com o tratamento da doença ateromatosa subjacente, geralmente incluindo uma estatina ([Cap. 23](#)) e profilaxia contra trombose com um antiagregante plaquetário, geralmente a **aspirina** ([Cap. 24](#)).

Angina instável

Esta se caracteriza por dor que ocorre cada vez menos, por esforço físico, culminando em dor em repouso. A patologia é semelhante à envolvida no infarto do miocárdio, a saber, trombo de plaquetas e fibrina associado a uma placa ateromatosa rota, mas sem oclusão completa do vaso. O tratamento é o mesmo usado para infarto do miocárdio. Os fármacos anticoagulantes (aspirina e/ou um antagonista ADP como **clopidogrel** ou **prasugrel**) reduzem o risco de infarto do miocárdio nesta situação, e os fármacos antitrombóticos fazem um acréscimo a este benefício (Cap. 24) à custa de maior risco de hemorragia, e os nitratos orgânicos aliviam a dor isquêmica.

Angina variante

Esta é relativamente incomum; ocorre em repouso e é causada por espasmo coronariano, frequentemente associada à doença ateromatosa. A terapia é com vasodilatadores coronarianos (p. ex., nitratos orgânicos, antagonistas do cálcio).

Infarto do miocárdio

Ocorre infarto do miocárdio quando uma artéria coronária é bloqueada por trombo. O evento pode ser fatal e é causa comum de morte, geralmente em decorrência de insuficiência mecânica do ventrículo ou por arritmia. Os miócitos cardíacos dependem do metabolismo aeróbico. Se a oferta de oxigênio continuar abaixo de um valor crítico, sobrevém uma sequência de eventos que levam à morte celular, detectada clinicamente pela elevação da *troponina* circulante (marcador padrão-ouro da lesão do miocárdio). As sequências que levam da oclusão vascular à morte celular através da necrose ou apoptose (Cap. 5) estão ilustradas na Figura 21.8. A importância relativa destas duas vias em causar a morte de células do miocárdio é desconhecida, mas a apoptose pode ser um processo adaptativo em regiões hipoperfundidas, sacrificando alguns miócitos prejudicados, mas evitando, assim, o distúrbio da função de membrana e o risco de arritmia inerente à necrose. Em consequência, atualmente é incerto o benefício clínico de promover ou inibir esta via com recursos farmacológicos.

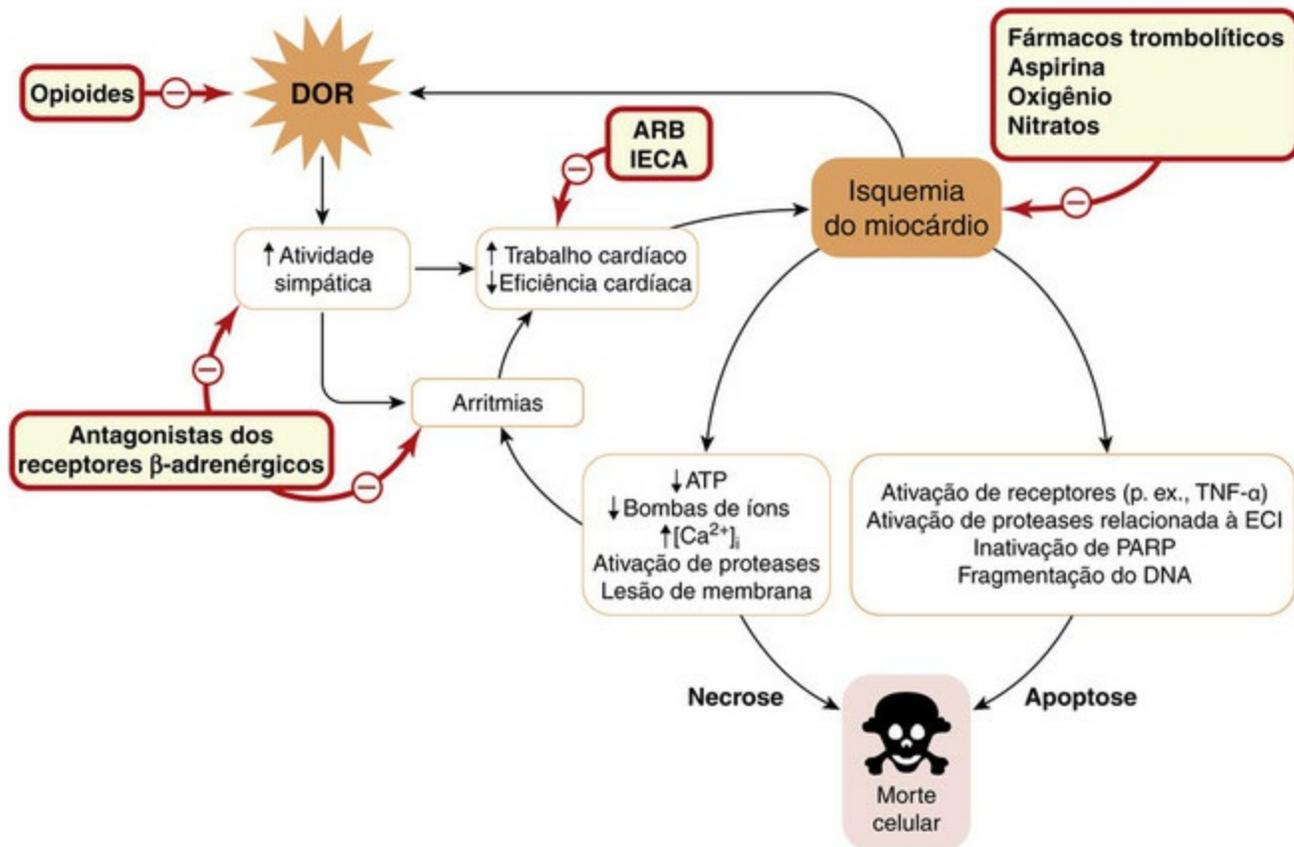


FIG. 21.8 Efeitos da isquemia do miocárdio.

Esta leva à morte celular por uma dentre duas vias: necrose ou apoptose. IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARB, antagonista do receptor AT₁ da angiotensina; ICE, enzima conversora da interleucina-1; PARP, poli-[ADP-ribose]-polimerase; TNF- α , fator de necrose tumoral- α .

Um intuito terapêutico importante é a prevenção de dano isquêmico irreversível após um episódio de trombose coronariana. O essencial é abrir artéria obstruída, e é importante que isso seja prontamente realizado, independente da maneira de fazê-lo. Caso logisticamente possível, a angioplastia (realizada utilizando um cateter com um balão inflável próximo da extremidade, com um antagonista da glicoproteína IIb/IIIa – [Cap. 24](#) – para evitar a reobstrução) é mais eficaz do que os fármacos trombolíticos. Os principais medicamentos ([Fig. 21.8](#)) incluem fármacos que melhoram a função cardíaca através da manutenção da oxigenação e redução do trabalho cardíaco, assim como os utilizados para o tratamento da dor e prevenção de trombose posterior. São utilizados em combinação, e compreendem:

- combinações de fármacos trombolíticos, antiplaquetários (aspirina e clopidogrel) e antitrombóticos (uma preparação de heparina) para abrir a artéria bloqueada e impedir a reoclusão ([Cap. 24](#));
- oxigênio se há hipóxia arterial;
- opioides (administrados juntamente com um antiemético) para prevenir a dor e reduzir a atividade simpática excessiva;
- nitrato orgânico;
- β -bloqueadores;
- inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina (BRAs; [Cap. 22](#)).

Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos reduzem o trabalho cardíaco e, assim, as necessidades metabólicas do coração, e são usados assim que o paciente está estável. Os ECAs e BRAs também reduzem o trabalho cardíaco e melhoram a sobrevida ao abrirem a artéria coronária (com angioplastia ou fármaco trombolítico) e tratamento antiplaquetário.

Fármacos que afetam a função cardíaca

Os fármacos com ação importante sobre o coração podem ser divididos em três grupos.

1. *Fármacos que afetam diretamente as células do miocárdio.* Estes incluem:
 - a. neurotransmissores autônomos e fármacos relacionados;
 - b. antiarrítmicos;
 - c. glicosídeos cardíacos e outros fármacos inotrópicos;
 - d. fármacos e hormônios variados; estes são tratados em outros capítulos (p. ex., **doxorrubicina**, [Cap. 56](#); tiroxina, [Cap. 34](#); glucagon, [Cap. 31](#)).
2. *Fármacos que afetam indiretamente a função cardíaca.* Estes têm ações em outras partes do sistema vascular. Alguns antianginosos (p. ex., nitratos) caem nesta categoria, assim como muitos fármacos usados no tratamento da insuficiência cardíaca (p. ex., diuréticos e IECAs).
3. *Antagonistas do cálcio.* Estes afetam a função cardíaca por ação direta sobre as células do miocárdio e, também, indiretamente, por relaxamento da musculatura lisa vascular.

Fármacos antiarrítmicos

Vaughan Williams propôs, em 1970, uma classificação de antiarrítmicos com base em seus efeitos eletrofisiológicos. Este é um bom início para discutir mecanismos, embora muitos fármacos úteis não se encaixem nessa classificação ([Tabela 21.1](#)). Além disso, o tratamento de emergência de arritmias graves geralmente se faz por meios físicos (p. ex., marca-passo ou cardioversão elétrica por aplicação de um choque de corrente direta ao tórax ou por meio de um aparelho implantado), e não por fármacos.

Tabela 21.1

Antiarrítmicos não classificados no sistema de Vaughan Williams

Fármaco	Uso
Atropina	Bradycardia sinusal
Epinefrina (adrenalina)	Parada cardíaca
Isoprenalina	Bloqueio cardíaco
Digoxina	Fibrilação atrial rápida
Adenosina	Taquicardia supraventricular
Cloreto de cálcio	Taquicardia ventricular por hipercalemia
Cloreto de magnésio	Fibrilação ventricular, toxicidade pela digoxina

Existem quatro classes ([Tabela 21.2](#)):

Tabela 21.2

Resumo dos antiarrítmicos (Classificação de Vaughan Williams)

Classe	Exemplo(s)	Mecanismo
Ia	Disopiramida	Bloqueio de canais de sódio (dissociação intermediária)
Ib	Lidocaína	Bloqueio de canais de sódio (dissociação rápida)
Ic	Flecainida	Bloqueio dos canais de sódio (dissociação lenta)
II	Propranolol	Antagonismo dos receptores β -adrenérgicos
III	Amiodarona, sotalol	Bloqueio de canais de potássio
IV	Verapamil	Bloqueio de canais de cálcio

- Classe I: fármacos que bloqueiam canais de sódio sensíveis a voltagem. São subdivididos em: Ia, Ib e Ic.
- Classe II: antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.
- Classe III: fármacos que prolongam, substancialmente, o potencial de ação cardíaco.
- Classe IV: antagonistas do cálcio.

A [Figura 21.9](#) mostra a fase do potencial de ação em que cada uma dessas classes de fármaco tem seu principal efeito.

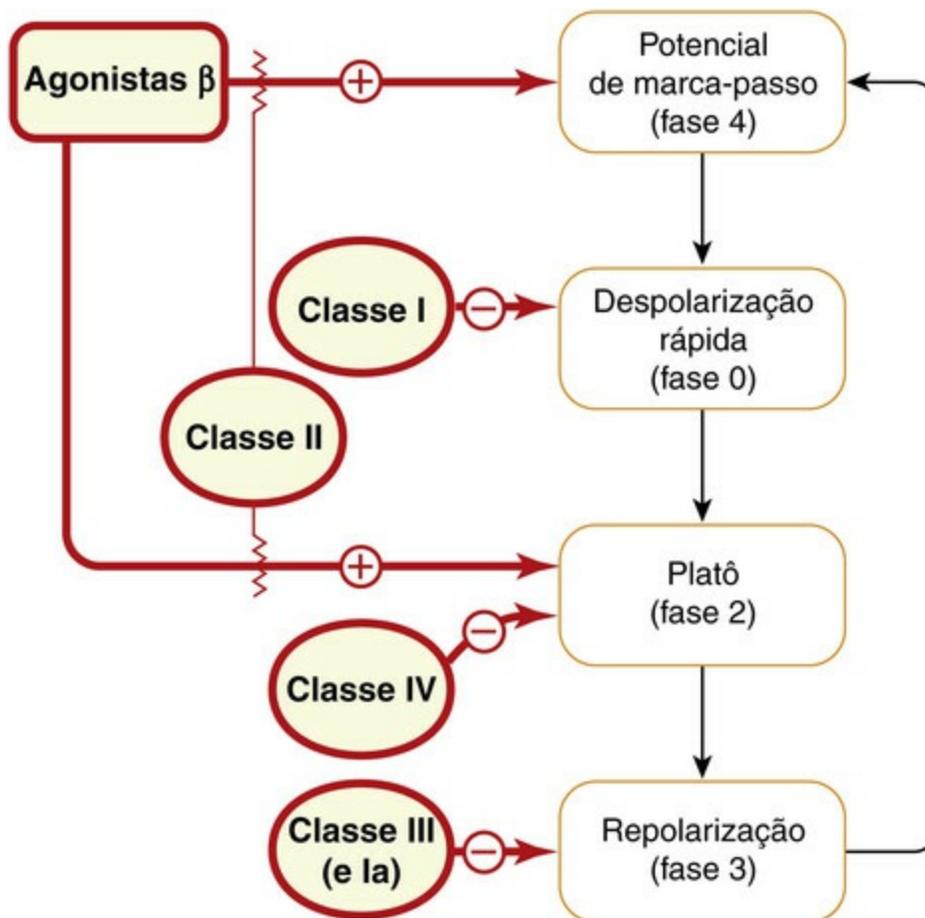


FIG. 21.9 Efeitos dos antiarrítmicos sobre as diferentes fases (como definidas na Fig. 21.1) do potencial de ação cardíaco.

Mecanismos de ação

Fármacos da classe I

Os fármacos da classe I bloqueiam os canais de sódio, assim como o fazem os anestésicos locais, ligando-se a pontos na subunidade α (Caps. 4 e 43). Como isto inibe a propagação do potencial de ação em muitas células excitáveis, é denominado atividade “estabilizadora de membrana”, termo que é melhor evitar agora que o mecanismo iônico já foi compreendido. O efeito característico sobre o potencial de ação é reduzir a velocidade máxima de despolarização durante a fase 0.

▼ A razão para a subdivisão destes fármacos em classes Ia, Ib e Ic é que os mais antigos, **quinidina** e **procainamida** (classe Ia), têm efeitos diferentes de muitos dos fármacos desenvolvidos mais recentemente, embora todos compartilhem o mesmo mecanismo básico de ação. Uma explicação parcial para estas diferenças funcionais vem de estudos eletrofisiológicos sobre as características do bloqueio de canais de sódio produzido por diferentes fármacos da classe I.

O conceito central é de *bloqueio de canais uso-dependentes*. É esta característica que possibilita que todos os fármacos da classe I bloqueiem a estimulação de alta frequência do miocárdio que ocorre nas taquiarritmias, sem impedir que o coração bata em frequências normais. Os canais de sódio existem em três estados funcionais

distintos: repouso, aberto e inativado (Cap. 4). Os canais mudam rapidamente do repouso para abertos em resposta à despolarização; isto é conhecido como *ativação*. A despolarização mantida, como no músculo isquêmico, faz com que os canais mudem mais lentamente de abertos para inativados, e a membrana, que está refratária, precisa então ser repolarizada por algum tempo para restauração do canal ao estado de repouso antes que possa ser ativada novamente. Os fármacos da classe I se ligam aos canais, mais fortemente, quando estão no estado aberto ou inativado, e com menos força aos canais no estado em repouso. Sua ação, portanto, mostra a propriedade de “dependência do uso” (p. ex., quanto mais frequentemente os canais são ativados, maior o grau de bloqueio produzido).

Os fármacos da classe Ib, por exemplo a **lidocaína**, associam-se e desassociam-se rapidamente no decurso de tempo do batimento cardíaco normal. O fármaco liga-se a canais abertos durante a fase 0 do potencial de ação (afetando muito pouco a velocidade de elevação, mas deixando muitos dos canais bloqueados no momento em que o potencial de ação chega ao pico). Ocorre dissociação no momento do potencial de ação seguinte, desde que o ritmo cardíaco seja normal. Um batimento prematuro, contudo, será abortado porque os canais ainda estão bloqueados. Além disso, os fármacos da classe Ib se ligam, seletivamente, aos canais inativados, e, deste modo, bloqueiam, preferencialmente, quando as células estão despolarizadas, por exemplo, na isquemia.

Os fármacos da classe Ic, como a **flecainida** e a **encainida**, associam-se e dissociam-se muito mais lentamente, chegando assim a um nível de equilíbrio que não varia de forma apreciável durante o ciclo cardíaco. A condução é acentuadamente inibida através do sistema His-Purkinje.

A classe Ia, que é o grupo mais antigo (p. ex., **quinidina**, **procainamida**, **disopiramida**), encontra-se a meio caminho em suas propriedades entre Ib e Ic, mas, além disso, prolonga a repolarização, se bem que menos acentuadamente que os fármacos da classe III (ver adiante).

Fármacos da classe II

Os fármacos da classe II compreendem os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (p. ex., **metoprolol**).

A epinefrina pode causar arritmias por seus efeitos sobre o potencial de marca-passo e sobre a corrente lenta de entrada de Ca^{2+} (págs. 252-253). As arritmias ventriculares após infarto do miocárdio são decorrentes, em parte, do aumento da atividade simpática (Fig. 21.8), fornecendo uma fundamentação para usar β -bloqueadores nessa situação. A condução AV depende, criticamente, da atividade simpática; os β -bloqueadores aumentam o período refratário do nó AV e podem, portanto, impedir crises recorrentes de taquicardia supraventricular (TSV). Os β -bloqueadores também são usados para prevenir crises paroxísticas de fibrilação atrial quando estas ocorrem em situação de ativação simpática.

Fármacos da classe III

A categoria da classe III baseou-se, originalmente, no comportamento incomum de um único fármaco, a **amiodarona** (pág. 258, embora outros, com propriedades semelhantes (p. ex., **sotalol**) já tenham sido descritos. Tanto a amiodarona como o sotalol têm mais de um mecanismo de ação antiarrítmica. A característica especial que os define como fármacos da classe III é que prolongam, substancialmente, o potencial de ação cardíaco. O mecanismo deste efeito não foi ainda inteiramente compreendido, mas envolve bloqueio de alguns dos canais de potássio envolvidos na repolarização cardíaca, incluindo o retificador (tardio) de saída. O prolongamento do potencial de ação aumenta o período refratário, sendo responsável por atividade antiarrítmica potente e variada, por exemplo, interrompendo taquicardias reentrantes e suprimindo atividade ectópica. No entanto, os fármacos que prolongam o potencial de ação cardíaco (detectado clinicamente como intervalo QT prolongado no ECG; ver anteriormente) podem, paradoxalmente, ter também efeitos *pró-arrítmicos*, notadamente uma forma poli-mórfica de taquicardia ventricular chamada (um tanto extravagantemente) *torsade de pointes* (porque se diz que o aspecto do traçado do ECG lembra esta sequência de balé). Isto ocorre, particularmente, em pacientes que estão tomando outros fármacos que podem prolongar o QT, incluindo vários antipsicóticos; aqueles com distúrbios eletrolíticos envolvidos em repolarização (p. ex., hipocalcemia, hipercalcemia); ou indivíduos com QT prolongado hereditário (síndrome de Ward-Romano).³ O mecanismo da arritmia não foi ainda completamente elucidado; as possibilidades incluem aumento da dispersão da repolarização (p. ex., falta de homogeneidade espacial) e aumento da entrada de Ca^{2+} durante o potencial de ação prolongado, levando a aumento da pós-despolarização.

Fármacos da classe IV

Os agentes da classe IV atuam bloqueando canais de cálcio sensíveis à voltagem. Os fármacos da classe IV em uso terapêutico para arritmias (p. ex., **verapamil**) atuam sobre os canais do tipo L. Os fármacos da classe IV tornam mais lenta a condução nos nós AS e AV, onde a propagação do potencial de ação depende da corrente de entrada lenta de Ca^{2+} , tornando mais lento o coração e extinguindo a TSV por meio de bloqueio AV parcial. Abreviam o platô do potencial de ação e reduzem a força de contração. A redução da entrada de Ca^{2+} reduz a pós-despolarização e, deste modo, suprime os batimentos ectópicos prematuros. São expressas classes funcionalmente distintas de canais de cálcio controlados por voltagem do tipo L no coração e na musculatura lisa vascular, e os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L, que atuam principalmente na musculatura lisa vascular (p. ex., **nifedipino**), aumentam indiretamente o tônus simpático através de seu efeito hipotensivo, causando o reflexo da taquicardia.

Detalhes dos fármacos individuais

Quinidina, procainamida e disopiramida (classe Ia)

A **quinidina** e a **procainamida**, agora majoritariamente de interesse histórico, são farmacologicamente semelhantes. A **disopiramida** se assemelha à quinidina, possuindo um efeito atropínico, ação distinta da sua classe Ia, que pode causar visão embaçada,

boca seca, constipação e retenção urinária. Apresenta mais ação inotrópica negativa do que a quinidina, porém é menos provável que cause reações de hipersensibilidade.

Lidocaína (classe Ib)

A **lidocaína**, também muito conhecida como anestésico local (Cap. 43), é administrada por infusão intravenosa no tratamento e prevenção de arritmias ventriculares em consequência imediata de infarto do miocárdio. É quase inteiramente extraída da circulação porta por metabolismo hepático de primeira passagem (Cap. 9) e, portanto, não tem utilidade quando administrada por via oral (contudo, se for administrada por via oral para produzir anestesia local, pode ser absorvida diretamente na circulação sistêmica e causar efeitos sistêmicos). Sua meia-vida plasmática é normalmente de cerca de 2 horas, mas sua eliminação fica mais lenta se o fluxo sanguíneo hepático for reduzido, por exemplo, por redução do débito cardíaco após infarto do miocárdio ou por fármacos que reduzam o débito cardíaco (p. ex., antagonistas de receptores β -adrenérgicos). A dosagem precisa ser apropriadamente reduzida para impedir acúmulo e toxicidade. De fato, sua depuração tem sido usada para estimar o fluxo sanguíneo hepático, análogo ao uso da depuração de ácido *para*-amino-hipúrico para medir o fluxo sanguíneo renal.

Os efeitos adversos da lidocaína são causados principalmente por suas ações sobre o sistema nervoso central e incluem sonolência, desorientação e convulsões. Em razão da sua meia-vida ser relativamente curta, a concentração plasmática pode ser ajustada de maneira razoavelmente rápida, variando-se a taxa de infusão.

Flecainida e encainida (classe Ic)

A **flecainida** e a **encainida** suprimem extrassístoles. Apresentam ação prolongada e reduzem a frequência das extrassístoles ventriculares quando administradas por via oral. No entanto, em ensaios clínicos aumentam inesperadamente a incidência de morte súbita associada à fibrilação ventricular depois de infarto do miocárdio, de modo que já não são usadas nesta situação. Este resultado contraproducente teve profundo impacto sobre o modo pelo qual os médicos e instituições que aprovam os fármacos veem o uso de desfechos intermediários aparentemente razoáveis (neste caso, a redução da frequência das extrassístoles ventriculares) como evidência de eficácia em ensaios clínicos. Atualmente, o principal uso da flecainida é em profilaxia de fibrilação atrial paroxística.



Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe I

- **Classe Ia** (p. ex., **disopiramida**)
 - arritmias ventriculares
 - prevenção de fibrilação atrial paroxística recorrente desencadeada por hiperatividade vagal.
- **Classe Ib** (p. ex., **lidocaína** intravenosa)
 - tratamento e prevenção de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular durante e

imediatamente após infarto do miocárdio.

- **Classe Ic**

- prevenção de fibrilação atrial paroxística (**flecainida**)
- taquiarritmias recorrentes associadas a vias de condução anormais (p. ex., síndrome de Wolff-Parkinson-White).

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos (classe II)

Os antagonistas β -adrenérgicos são descritos no [Capítulo 14](#). Seu uso clínico para distúrbios do ritmo é mostrado no quadro clínico. O **propranolol**, como vários outros fármacos desse tipo, tem certa ação de classe I além de bloquear os receptores β -adrenérgicos. Isto pode contribuir para seus efeitos antiarrítmicos, embora provavelmente não muito, porque um isômero com pouca atividade β -antagonista tem pouca atividade antiarrítmica, apesar de atividade semelhante como agente da classe I.

Os efeitos adversos incluem a piora de broncoespasmo nos pacientes com asma, um efeito inotrópico negativo, bradicardia e fadiga. Esperava-se que o uso de fármacos seletivos β_1 (p. ex., **metoprolol**, **atenolol**) reduzisse o risco de broncoespasmo, mas sua seletividade é insuficiente para atingir este objetivo na prática clínica, embora a conveniência da ingestão uma vez ao dia, de vários destes fármacos, tenha levado a seu uso generalizado em pacientes sem doença pulmonar.



Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe II (p. ex., **propranolol**, **timolol**)

- Redução da mortalidade após infarto do miocárdio.
- Impedir a recorrência de taquiarritmias (p. ex., fibrilação atrial paroxística) provocada por aumento da atividade simpática.

Classe III

A **amiodarona** é altamente eficaz para suprimir arritmias (ver o quadro clínico adiante). Como com outros fármacos que interferem na repolarização cardíaca, é importante monitorar as concentrações plasmáticas de eletrólitos (especialmente de K^+). Infelizmente, várias peculiaridades complicam o seu uso. Liga-se extensamente nos tecidos, apresenta meia-vida de eliminação longa (10-100 dias) e se acumula no organismo durante doses repetidas. Por essa razão, usa-se dose de ataque, e para arritmias que coloquem a vida em risco, é dada por via intravenosa através de uma veia central (causa flebite se administrada em um vaso periférico). Os efeitos adversos são numerosos e importantes; incluem *rashes* cutâneos fotossensíveis e um distúrbio de coloração cinza-azulada da pele; anormalidades da tireoide (hipo e hipertireoidismo, em conexão com seu conteúdo de iodo); fibrose pulmonar, que tem início tardio, mas pode ser irreversível; depósitos na córnea; e distúrbios neurológicos e gastrointestinais,

incluindo hepatite. Surpreendentemente (uma vez que atrasa a repolarização e prolonga o intervalo QT) é muito raro ocorrerem relatos de *torsades de pointes* e taquicardia ventricular. A **dronedarona** é um correlato benzofurano com alguns efeitos diferentes nos canais iônicos individuais. Não possui iodo e foi projetado para ser menos lipofílico do que a amiodarona, na esperança de reduzir a toxicidade pulmonar e tireoidiana. Sua $t_{1/2}$ é mais curta que a da amiodarona e, apesar de ter aumentado a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grave (Køber *et al.*, 2008), aumentou a sobrevida em pacientes de alto risco com fibrilação atrial (Hohnloser *et al.*, 2009), sendo aprovada para essa indicação.

O **sotalol** é um antagonista β não seletivo, residindo esta atividade no isômero L. Ao contrário de outros β -bloqueadores, prolonga o potencial de ação cardíaco e o intervalo QT, retardando a corrente lenta de saída de K^+ . Esta atividade da classe III está presente nos isômeros L e D. O sotalol racêmico (a forma prescrita) parece ser um tanto menos eficaz que a amiodarona para prevenir taquiarritmias ventriculares crônicas ameaçadoras à vida. Pode causar *torsades de pointes*; tem valor para pacientes nos quais os β -bloqueadores não estejam contraindicados. A monitoração apertada de K^+ plasmático é importante.



Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe III

- **Amiodarona:** taquicardia associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White. Tem efeito, também, em muitas outras taquiarritmias supraventriculares e ventriculares, mas apresenta graves efeitos adversos.
- **Sotalol** (racêmico) combina ações das classes III e II. É usado nas arritmias supraventriculares paroxísticas e suprime extrassístoles ventriculares e períodos breves de taquicardia ventricular.

Verapamil e diltiazem (classe IV)

O **verapamil** é administrado por via oral. (As preparações intravenosas estão à disposição, mas são perigosas e quase nunca necessárias.) Apresenta meia-vida plasmática de 6-8 horas e está sujeito a metabolismo de primeira passagem muito extenso, que é mais acentuado para o isômero responsável por seus efeitos cardíacos. Existe uma preparação de liberação lenta para uso uma vez ao dia, mas tem menos efeito quando usada para prevenção de arritmia do que a preparação regular, porque a biodisponibilidade do isômero cardioativo se reduz através da apresentação de uma concentração baixa de equilíbrio às enzimas que metabolizam o fármaco no fígado. Se o verapamil for acrescentado à **digoxina** em pacientes com fibrilação atrial mal controlada, a dose de digoxina deverá ser reduzida; convém também monitorar a concentração plasmática de digoxina depois de alguns dias, porque o verapamil desloca a digoxina de locais de ligação teciduais e reduz sua eliminação renal, assim predispondo o acúmulo de digoxina e efeitos tóxicos.

▼ O verapamil está contraindicado para pacientes com a síndrome de Wolff-Parkinson-White (uma síndrome pré-excitatória causada por uma via rápida de condução entre os átrios e ventrículos, anatomicamente distinta da via de condução fisiológica, e que predispõe a taquicardia reentrante), e é ineficaz e perigoso em arritmias ventriculares. Os efeitos adversos do verapamil e do diltiazem são descritos, a seguir, no tópico sobre antagonistas dos canais de cálcio.

O **diltiazem** é semelhante ao verapamil, mas tem relativamente mais efeito relaxante da musculatura lisa e produz menos bradicardia (assim dito “neutro” sobre a frequência).

Adenosina (não definida na classificação de Vaughan Williams)

A adenosina é produzida endogenamente e é um importante mediador químico (Cap. 16), com efeitos sobre a respiração, sobre o músculo cardíaco e liso, sobre os nervos aferentes vagais e sobre as plaquetas, além dos efeitos sobre o tecido de condução cardíaco que é subjacente ao seu uso terapêutico. O receptor A_1 é responsável por seu efeito no nó AV. Esses receptores estão ligados ao mesmo canal de potássio cardíaco ativado pela acetilcolina, e a adenosina hiperpolariza o tecido de condução cardíaco e, conseqüentemente, torna mais lenta a velocidade de elevação do potencial de marca-passo. É administrada por via intravenosa para extinguir taquicardias supraventriculares (TSV) caso esse ritmo persista a despeito de manobras como a massagem no corpo carotídeo para aumentar o tônus vagal. Para essa finalidade, a adenosina substituiu amplamente o verapamil, pois mostra-se mais segura em função de seu efeito ser menos duradouro. Isto é consequência da sua farmacocinética: é captada através de um transportador específico de nucleosídeos pelas hemácias e é metabolizada por enzimas na superfície luminal do endotélio vascular. Conseqüentemente, os efeitos de uma dose em bolo de adenosina duram apenas 20 a 30 segundos. Uma vez extinta a TSV, o paciente geralmente permanece em ritmo sinusal, embora a adenosina já não esteja presente no plasma. Seus efeitos adversos de curta duração incluem precordialgia, falta de ar, tonturas e náuseas. A **teofilina** e outros xantínicos (Caps. 28 e 48) bloqueiam os receptores da adenosina e inibem as ações da adenosina intravenosa, enquanto o **dipirid** (vasodilatador e antiplaquetário; ver pág. 261 e Cap. 24) bloqueia o mecanismo de captação de nucleosídeos, potencializando a adenosina e prolongando seus efeitos adversos. Ambas as interações são clinicamente importantes.



Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe IV

- O **verapamil** é o fármaco principal. É usado:
 - para prevenir recorrência de taquicardia supraventricular (TSV) paroxística
 - para reduzir a frequência ventricular em pacientes com fibrilação atrial, uma vez que não tenham síndrome de Wolff-Parkinson-White ou um distúrbio relacionado.
- No passado, o **verapamil** era administrado por via intravenosa para extinguir TSV;

atualmente seu uso para este fim é raro, pois a **adenosina** é mais segura.

Fármacos que aumentam a contração do miocárdio

Glicosídeos cardíacos

Os glicosídeos cardíacos são provenientes da dedaleira (*Digitalis* spp.) e plantas relacionadas. Withering (1775) escreveu sobre o uso da dedaleira: “apresenta um poder sobre o movimento do coração em um grau ainda não observado em qualquer outro remédio...”. A planta contém vários glicosídeos cardíacos com ações semelhantes. Sua estrutura química básica consiste em três componentes: uma estrutura açúcar, um esteroide e um anel lactona. A lactona é essencial para a atividade, as outras partes da molécula determinam a potência e as propriedades farmacocinéticas. Terapeuticamente, o glicosídeo cardíaco mais importante é a **digoxina**.

Os esteroides cardiotônicos endógenos (ECEs), também chamados fatores digital-símiles, foram discutidos por quase meio século. Existem evidências em mamíferos de um fator digital-símile endógeno muito semelhante à **ouabaina**, um glicosídeo cardíaco de curta ação (Schoner & Scheiner-Bobis, 2007). Os ECEs foram inicialmente considerados importantes para a regulação do transporte renal de sódio e da pressão arterial, porém mais recentemente foram implicados na regulação do crescimento, diferenciação e apoptose celular, na fibrose, na modulação da imunidade e do metabolismo de carboidratos, e no controle de diferentes funções nervosas centrais (Bagrov *et al.*, 2009).

Ações e efeitos adversos

As principais ações dos glicosídeos são sobre o coração, mas alguns dos seus efeitos adversos são extracardíacos, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e confusão. Os efeitos cardíacos são:

- redução da frequência cardíaca e da velocidade de condução nó AV, devido à atividade vagal aumentada
 - aumento da força de contração
 - distúrbios de ritmo, notadamente:
 - bloqueio da condução AV
 - aumento da atividade marca-passo ectópica.

Os efeitos adversos são comuns e podem ser graves. Uma das principais desvantagens dos glicosídeos em uso clínico é a estreita margem entre eficácia e toxicidade.

Mecanismo

O mecanismo pelo qual os glicosídeos cardíacos aumentam a força de contração (efeito inotrópico positivo) é a inibição da bomba Na^+/K^+ nos miócitos cardíacos. Os glicosídeos cardíacos ligam-se a um ponto na porção extracelular da subunidade α da Na^+/K^+ -ATPase e são ferramentas experimentais úteis para o estudo deste importante sistema de transporte. O mecanismo molecular que fundamenta o aumento do tônus vagal (efeito cronotrópico negativo) é desconhecido, porém também pode ser devido à inibição da

bomba Na^+/K^+ .

Frequência e ritmo

Os glicosídeos cardíacos retardam a condução AV em virtude do aumento da atividade vagal, de onde deriva, em parte, seu efeito benéfico em fibrilação atrial rápida estabelecida. Se a frequência ventricular for excessivamente rápida, o tempo disponível para enchimento diastólico será inadequado, assim a redução da frequência cardíaca aumenta o volume sistólico e a eficiência cardíaca, mesmo que a fibrilação atrial persista. A digoxina pode extinguir a taquicardia atrial paroxística pelos seus efeitos na condução AV, embora a adenosina (pág. 258) seja usualmente preferível para essa indicação.

Concentrações tóxicas de glicosídeos afetam o ritmo sinusal. Isso pode ocorrer em concentrações plasmáticas de digoxina dentro da faixa terapêutica, ou pouco acima dela. A redução da velocidade de condução AV pode culminar em bloqueio AV. Os glicosídeos podem também causar batimentos ectópicos. Como a troca de Na^+/K^+ é eletrogênica, a inibição da bomba pelos glicosídeos causa despolarização, predispondo a distúrbios do ritmo cardíaco. Além disso, o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ causa aumento da pós-despolarização, levando primeiramente a batimentos acoplados (bigeminismo), nos quais um batimento ventricular normal é seguido por um batimento ectópico; pode surgir taquicardia ventricular e, finalmente, fibrilação ventricular.

Força de contração

Os glicosídeos causam grande aumento da tensão de contração em preparações isoladas de músculo cardíaco. Ao contrário das catecolaminas, não aceleram o relaxamento (compare a Fig. 21.6 com a Fig. 21.10). O aumento da tensão é causado por um aumento transitório da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (Fig. 21.10). O potencial de ação é apenas discretamente afetado, e a corrente de entrada lenta muda pouco, de modo que o aumento transitório de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ deve-se provavelmente a uma maior liberação de Ca^{2+} dos depósitos intracelulares. O mecanismo mais provável é o seguinte (ver também Cap. 4):

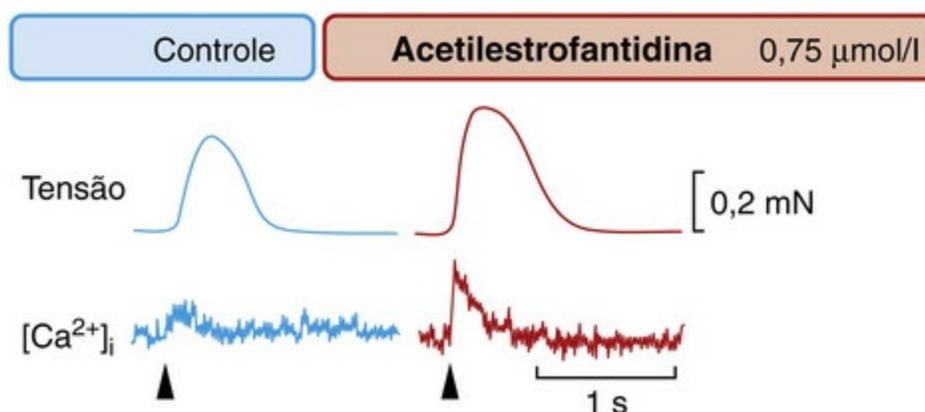


FIG. 21.10 Efeito de um glicosídeo cardíaco (acetilestrofantidina) sobre o transiente de Ca^{2+} e a tensão produzida pelo músculo cardíaco de rato.

O efeito foi registrado como na Figura 21.6. (De Allen DG, Blinks J R 1978 Nature 273, 509.)

1. Os glicosídeos inibem a bomba de Na^+/K^+ .

2. A aumentada $[Na^+]_i$ torna mais lenta a extrusão de Ca^{2+} através do transportador de troca Na^+/Ca^{2+} . O aumento de $[Na^+]_i$ reduz o gradiente de Na^+ dirigido de fora para dentro da célula; quanto menor esse gradiente, mais lenta será a extrusão de Ca^{2+} pelo trocador Na^+/Ca^{2+} .
3. A aumentada $[Ca^{2+}]_i$ é armazenada no retículo sarcoplasmático e, desse modo, ocorre aumento da quantidade de Ca^{2+} liberado em cada potencial de ação.

Efeito do potássio extracelular

Os efeitos dos glicosídeos cardíacos aumentam caso haja diminuição da $[K^+]$ plasmática, em consequência da redução da competição no local de ligação de K^+ na bomba Na^+/K^+ -ATPase. Esse fato é de importância clínica, porque muitos diuréticos, que costumam ser usados no tratamento da insuficiência cardíaca (Cap. 29), diminuem a $[K^+]$ no plasma, aumentando assim o risco de arritmia induzida pelos glicosídeos.

Aspectos farmacocinéticos

A digoxina é administrada por via oral ou, em situações de urgência, por via intravenosa. É uma molécula polar; a eliminação ocorre principalmente por excreção renal e envolve a glicoproteína P (Cap. 8), levando a interações clinicamente significativas com outros fármacos usados para tratamento da insuficiência cardíaca, como a **espironolactona**, e com antiarrítmicos como o **verapamil** e a **amiodarona**. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 36 horas em pacientes com função renal normal, mas torna-se consideravelmente mais longa em idosos e em pacientes com insuficiência renal manifesta. Nesses casos deve-se reduzir as doses. Usa-se dose de ataque em situações de urgência. A faixa terapêutica das concentrações plasmáticas, abaixo das quais a digoxina tem pouca probabilidade de ter efeito e acima das quais o risco de toxicidade aumenta substancialmente, é bastante estreita (1-2,6 nmol/l). A determinação da concentração plasmática de digoxina é útil quando há suspeitas sobre a eficácia ou a toxicidade.



Usos clínicos dos glicosídeos cardíacos (p. ex., digoxina)

- Para reduzir a frequência ventricular em fibrilação atrial rápida persistente
- Tratamento de insuficiência cardíaca nos pacientes que continuam sintomáticos apesar do uso ótimo de diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (Cap. 22).

Outros fármacos que aumentam a contratilidade do miocárdio

Certos agonistas β_1 -adrenérgicos, como a **dobutamina**, são usados no tratamento da insuficiência cardíaca aguda, mas potencialmente reversível (p. ex., após cirurgia cardíaca ou em alguns casos de choque cardiogênico ou séptico) tendo-se por base sua ação inotrópica positiva. A dobutamina, por razões ainda não bem compreendidas, produz

menos taquicardia do que outros agonistas β_1 . É administrada por via intravenosa. O **glucagon** também aumenta a contratilidade do miocárdio por aumento da síntese de AMPc e tem sido usado em pacientes com disfunção cardíaca aguda por superdosagem de β -bloqueadores.

Os inibidores de fosfodiesterase tipo III (que é o subtipo específico do coração), enzima responsável pela degradação intracelular do AMPc, aumentam a contratilidade do miocárdio. Conseqüentemente, assim como ocorre com os agonistas β -adrenérgicos, aumentam o AMPc intracelular, mas causam arritmias pela mesma razão. Compostos neste grupo incluem **anrinona** e **milrinona**. Melhoram os índices hemodinâmicos nos pacientes com insuficiência cardíaca, mas paradoxalmente pioram a sobrevida, presumivelmente em razão das arritmias. Assim como no caso da encainida/flecainida (pág. 257, essa dicotomia tem provocado uma atitude cautelosa em médicos e agências reguladoras de fármacos.

Fármacos antianginosos

O mecanismo da dor anginosa foi discutido anteriormente. A angina é tratada pelo uso de fármacos que melhoram a perfusão do miocárdio ou reduzem sua demanda metabólica, ou ambos. Dois dos principais grupos de fármacos, os nitratos orgânicos e os antagonistas do cálcio, são vasodilatadores e produzem os dois efeitos. Quanto ao terceiro grupo, os β -bloqueadores reduzem a frequência cardíaca e conseqüentemente reduzem a demanda metabólica. Os nitratos orgânicos e os antagonistas do cálcio são descritos adiante. Os β -bloqueadores são cobertos no [Capítulo 14](#), e suas ações antiarrítmicas foram descritas anteriormente. A **ivabradina** reduz a frequência cardíaca por inibição da corrente I_f do nó sinusal (pág. 248), e é uma alternativa aos β -bloqueadores para pacientes nos quais estes não são tolerados ou estão contraindicados. A **ranolazina** foi introduzida recentemente como adjunto de outros fármacos antianginosos: esta inibe a corrente tardia de sódio e, desse modo, reduz indiretamente o cálcio intracelular e a força de contração, sem afetar a frequência cardíaca; estão em desenvolvimento inibidores mais potentes e seletivos da corrente de sódio persistente. Fármacos antianginosos mais recentes são descritos por [Jones et al. \(2013\)](#).

Nitratos orgânicos

A capacidade dos nitratos orgânicos (ver também [Caps. 20 e 22](#)) em aliviar a angina foi descoberta por Lauder Brunton, um destacado médico britânico, em 1867. Ele verificou que a angina poderia ser aliviada parcialmente por sangria e também descobriu que o **nitrito de amila**, que tinha sido sintetizado 10 anos antes, causava rubor e taquicardia, com queda na pressão arterial quando seu vapor era inalado. Ele pensou que o efeito do sangramento decorresse da hipotensão e verificou que a inalação de nitrito de amila funcionava muito melhor. O nitrito de amila agora foi substituído pelo **trinitrato de glicerila** (TNG).⁴ Vários nitratos orgânicos correlatos, dos quais o mais importante é o **mononitrato de isossorbida**, apresentam ação prolongada. O **nicorandil**, um ativador de

canais de potássio com atividade nitrovasodilatadora adicional, é por vezes combinado como outros tratamentos antianginosos em casos resistentes.

Efeitos

Os nitratos orgânicos relaxam os músculos lisos (especialmente a musculatura lisa vascular, mas também outros tipos, incluindo a musculatura esofágica e biliar). Eles relaxam veias, com conseqüente diminuição da pressão venosa central (redução da pré-carga). Em indivíduos saudáveis, isso reduz o volume sistólico; ocorre estase venosa na posição ortostática e pode causar hipotensão postural e tonturas. As doses terapêuticas têm menos efeito sobre as pequenas artérias de resistência do que sobre as veias, mas há um efeito acentuado sobre artérias musculares maiores. Isso reduz a reflexão da onda de pulso dos ramos arteriais (conforme observado no século XIX por Murrell, mas negligenciado durante muitos anos) e, conseqüentemente, reduz a pressão central (aórtica) e a pós-carga cardíaca (o [Cap. 22](#) traz o papel desses fatores sobre o trabalho cardíaco). O efeito dilatador direto sobre as artérias coronárias opõe-se ao espasmo coronariano na angina variante. Com doses maiores, as artérias e arteríolas de resistência dilatam-se, e a pressão arterial cai. Não obstante, o fluxo coronariano aumenta em decorrência de vasodilatação coronariana. O consumo de oxigênio pelo miocárdio se reduz em razão da redução da pré e pós-carga cardíacas. Isto, juntamente com o aumento do fluxo sanguíneo coronariano, causa grande aumento do conteúdo de oxigênio do sangue do seio coronário. Estudos em animais de experimentação mostraram que o trinitrato de glicerila desvia o sangue das áreas normais do miocárdio para as áreas isquêmicas. O mecanismo envolve dilatação de vasos colaterais que se desviam dos segmentos estreitados da artéria coronária ([Fig. 21.11](#)).

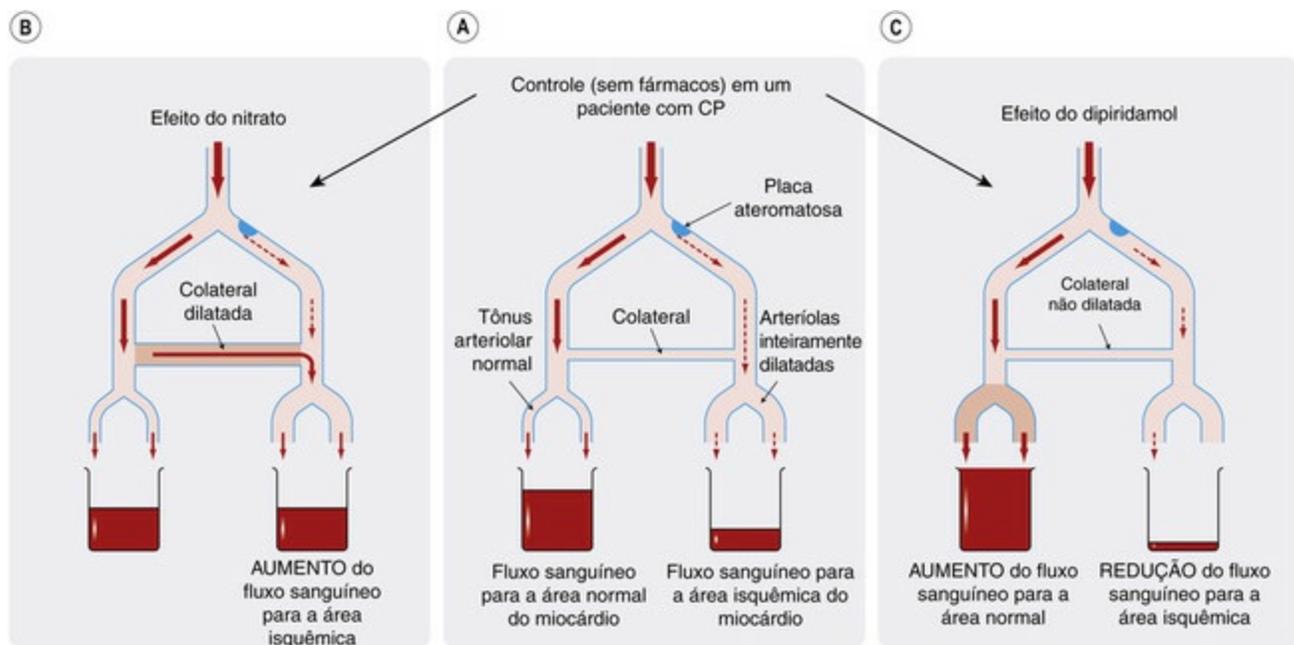


FIG. 21.11 Comparação dos efeitos de nitratos orgânicos e um vasodilatador arteriolar (dipirid) sobre a circulação coronariana.

[A] Controle. **[B]** Nitratos dilatam o vaso colateral, deste modo permitindo mais sangue através da região subperfundida (principalmente por desvio da área adequadamente perfundida). **[C]** O dipirid dilata as arteríolas, aumentando o fluxo através da área normal a expensas da área isquêmica (na qual as arteríolas ficam, de qualquer modo, inteiramente dilatadas). CP, coronariopatia.

▼ É interessante comparar este efeito com o de outros vasodilatadores, como o **dipirid**, que dilatam arteríolas, mas não as colaterais. O dipirid é, pelo menos, tão eficaz quanto os nitratos em aumentar o fluxo coronariano em indivíduos normais, mas, na realidade, *piora* a angina. Isso provavelmente porque as arteríolas, em uma região isquêmica, estão inteiramente dilatadas pela isquemia, e a dilatação das arteríolas induzida por fármacos em áreas normais tem o efeito de desviar o sangue das áreas isquêmicas (Fig. 21.11), produzindo o que é denominado *roubo* vascular. Esse efeito é explorado em um “teste de esforço” farmacológico em pacientes suspeitos de coronariopatia que não podem fazer o teste ergométrico: nesses casos, o dipirid é administrado por via intravenosa, monitorando-se a perfusão do miocárdio e o ECG.

Em resumo, a ação antianginosa dos nitratos envolve:

- redução do trabalho cardíaco, pela redução da pré-carga (venodilatação) e da pós-carga (redução da onda reflexa arterial), levando à redução da necessidade de oxigênio pelo miocárdio;
- redistribuição do fluxo coronariano em direção a áreas isquêmicas através de colaterais;
- alívio do espasmo coronariano.

▼ Além dos seus efeitos sobre a musculatura lisa, o óxido nítrico (NO) aumenta a velocidade de relaxamento do músculo cardíaco (denominada ação “*lusiotrópica*”). É provável que os nitratos orgânicos simulem essa ação, o que poderia ser importante nos pacientes com função diastólica comprometida, um acompanhante comum da

hipertensão e da insuficiência cardíaca.

Mecanismo de ação

Os nitratos orgânicos são metabolizados com liberação de NO. Nas concentrações atingidas durante o uso terapêutico, isso envolve uma etapa enzimática e, possivelmente, uma reação com grupos sulfidrila (-SH) dos tecidos. O óxido nítrico ativa a guanilil ciclase solúvel (Cap. 20), aumentando a formação de GMPc, que ativa a proteína quinase G (Cap. 4) e leva a uma cascata de efeitos na musculatura lisa, culminando em desfosforilação das cadeias leves da miosina, sequestro de Ca^{2+} intracelular e consequente relaxamento.

Tolerância e efeitos adversos

A administração repetida de nitratos a preparações de músculo liso *in vitro* provoca diminuição do relaxamento, possivelmente, em parte, devido à depleção de grupos -SH livres, embora não tenham sido clinicamente úteis as tentativas de impedir a tolerância com agentes que restauram os grupos -SH teciduais. A tolerância ao efeito antianginoso dos nitratos não ocorre em grau clinicamente importante com as formulações comuns de fármacos de ação curta (p. ex., trinitrato de glicerila), mas de fato ocorre com fármacos de ação mais prolongada (p. ex., mononitrato de isossorbida), ou quando o trinitrato de glicerila é administrado por infusão intravenosa prolongada ou ainda por aplicação frequente de adesivos transdérmicos de liberação lenta (ver adiante).

Os principais efeitos adversos dos nitratos são consequência direta das suas principais ações farmacológicas e incluem hipotensão postural e cefaleia. Esta era a causa do “enjoo matinal da segunda-feira” entre trabalhadores de fábricas de explosivos. A tolerância a esses efeitos desenvolve-se bem rapidamente, mas se desfaz depois de um breve intervalo sem nitratos (razão pela qual os sintomas apareciam nas segundas-feiras, e não mais tarde durante a semana). A formação de *metemoglobina*, um produto da oxidação da hemoglobina ineficaz como transportador de oxigênio, quase nunca ocorre quando os nitratos são usados clinicamente, mas é induzida, deliberadamente, com **nitrito de amila** no tratamento de *intoxicação por cianeto*, porque a metemoglobina se liga e inativa íons cianeto.

Farmacocinética e aspectos farmacêuticos

O trinitrato de glicerila é rapidamente inativado por metabolismo hepático. É bem absorvido na mucosa oral e é usado como comprimido sublingual ou como aerossol sublingual, produzindo seus efeitos em poucos minutos. É ineficaz se for deglutido, por causa do metabolismo de primeira passagem. Após absorção sublingual, o trinitrato é convertido em di e mononitratos. Sua duração de ação efetiva é de aproximadamente 30 minutos. É bem absorvido pela pele, e por aplicação como adesivo transdérmico consegue-se efeito mais sustentado. Uma vez aberto um frasco de comprimidos, sua validade é muito curta porque a substância ativa volátil se evapora; o problema é evitado por preparações em aerossol.

O **mononitrato de isossorbida** tem duração de ação mais prolongada do que o trinitrato de glicerila por ser absorvido e metabolizado mais lentamente, mas tem efeitos farmacológicos semelhantes. É deglutido e não colocado sob a língua; para profilaxia a posologia é de duas doses ao dia (geralmente pela manhã e no almoço, para permitir um período livre de nitratos durante a noite, quando não há esforço físico, de modo a evitar a tolerância). Está disponível, também, em formulação de liberação lenta para uso uma vez ao dia, pela manhã.



Nitratos orgânicos

- Compostos importantes incluem o **trinitrato de glicerila** e o composto de ação mais prolongada **mononitrato de isossorbida**.
- Estes fármacos são potentes vasodilatadores, atuando sobre as veias de modo a reduzir a pré-carga cardíaca, e reduzir a reflexão da onda arterial para reduzir a pós-carga.
- Atuam através do óxido nítrico, ao qual são metabolizados. O óxido nítrico estimula a formação de GMPc e, assim, ativa a proteína quinase G, afetando tanto as proteínas contráteis (cadeias leves de miosina) quanto a regulação do Ca^{2+} .
- Experimentalmente ocorre tolerância. Este fato é de importância clínica com o uso frequente de fármacos de ação prolongada ou preparações de liberação contínua.
- A eficácia na angina decorre, em parte, da redução da carga cardíaca e, em parte, da dilatação dos vasos coronarianos colaterais, causando uma distribuição mais eficaz do fluxo coronariano. A dilatação destes vasos em constrição é particularmente benéfica na angina variante.
- Efeitos indesejáveis graves são incomuns; podem ocorrer inicialmente cefaleia e hipotensão postural. Em raros casos a superdosagem pode causar metemoglobinemia.



Usos clínicos dos nitratos orgânicos

- Angina estável:
 - prevenção (p. ex., uso diário de **mononitrato de isossorbida** ou **trinitrato de glicerila** por via sublingual, imediatamente antes de esforço físico)
 - tratamento (**trinitrato de glicerila** sublingual)
- Angina instável: **trinitrato de glicerila** intravenoso
- Insuficiência cardíaca aguda: **trinitrato de glicerila** intravenoso
- Insuficiência cardíaca crônica: **mononitrato de isossorbida**, com **hidralazina** em pacientes de origem africana ([Cap. 22](#)).
- Estão sendo investigados os usos relacionados com o relaxamento de outros músculos lisos (p. ex., uterinos, biliares).

Ativadores de canais de potássio

O **nicorandil** combina ativação do canal de potássio K_{ATP} (Cap. 4) com ações nitrovasodilatadoras (como doador de óxido nítrico). É um dilatador arterial e venoso e causa os efeitos indesejáveis esperados de cefaleia, rubor e tonturas. É usado em pacientes que continuam sintomáticos apesar de conduta ótima com outros fármacos, muitas vezes enquanto aguardam cirurgia ou angioplastia.

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos

Os β -bloqueadores (Cap. 14) são importantes na profilaxia da angina estável e no tratamento de pacientes com angina instável. Funcionam, para estas indicações, reduzindo o consumo cardíaco de oxigênio. Também reduzem o risco de morte após infarto do miocárdio, provavelmente através da sua ação antiarrítmica. Quaisquer efeitos sobre o diâmetro dos vasos coronários são de importância menor, embora esses fármacos sejam evitados na angina variante em razão do risco teórico de que aumentem o espasmo coronariano. As suas utilizações clínicas extraordinariamente diversas são resumidas nos quadros clínicos acima (pág. 258 e no Capítulo 14).

Antagonistas do cálcio

O termo “antagonistas do cálcio” é usado para fármacos que bloqueiam a entrada celular de Ca^{2+} através dos canais de cálcio, e não suas ações intracelulares (Cap. 4). Alguns autores usam o termo “bloqueadores da entrada de Ca^{2+} ” para tornar esta distinção mais clara. Os antagonistas do cálcio terapeuticamente importantes atuam sobre os canais do tipo L. Os antagonistas do cálcio do tipo L compreendem três classes quimicamente distintas: *fenilalquilaminas* (p. ex., verapamil), *di-hidropiridinas* (p. ex., **nifedipino**, **anlodipino**) e *benzotiazepinas* (p. ex., **diltiazem**).

Mecanismo de ação: tipos de canais de cálcio

As propriedades dos canais de cálcio operados por voltagem têm sido estudadas por técnicas de clampeamento de voltagem e *patch clamp* (Cap. 3). Os fármacos de cada uma das três classes químicas mencionadas anteriormente ligam-se à subunidade α_1 do canal de cálcio do tipo L, mas em pontos distintos. Estes interagem alostericamente entre si e com a maquinaria de controle de passagem do canal, impedindo sua abertura (ver adiante e Fig. 21.12), e, conseqüentemente, reduzindo a entrada de Ca^{2+} . Muitos antagonistas do cálcio mostram propriedades de uso-dependência (p. ex., o bloqueio é mais eficiente nas células cujos canais de cálcio estão mais ativos; ver discussão anterior sobre antiarrítmicos da classe I). Pela mesma razão, também mostram ações bloqueadoras voltagem-dependentes, bloqueando mais eficientemente quando a membrana está despolarizada, causando abertura e inativação dos canais de cálcio.

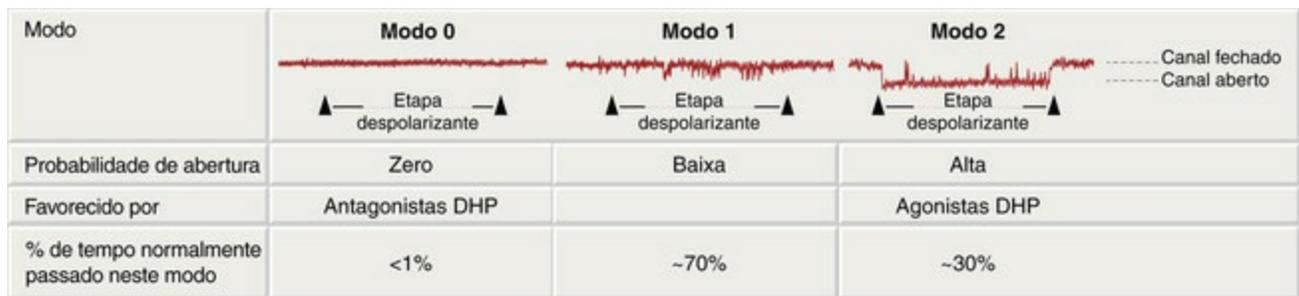


FIG. 21.12 Comportamento dos modos dos canais de cálcio. Os traçados são registros de *patch clamp* (Cap. 3) da abertura de canais de cálcio isolados (deflexões para baixo) em um *patch* de membrana de uma célula de músculo cardíaco. Impõe-se uma etapa despolarizante perto do início de cada traçado, causando aumento da probabilidade de abertura do canal. Quando o canal está no modo 1 (centro), isso causa a ocorrência de poucas aberturas breves; no modo 2 (direita), o canal fica aberto a maior parte do tempo durante a fase de despolarização; no modo 0 (esquerda), deixa de se abrir. Sob condições normais, em ausência de fármaco, o canal passa a maior parte do seu tempo nos modos 1 e 0, e apenas raramente entra no modo 2. DHP, di-hidropiridina. (Redesenhado de Hess et al., 1984 Nature 311, 538-544).

▼ As di-hidropiridinas afetam a função dos canais de cálcio de modo complexo, e não apenas por fechamento físico do poro. Isso se tornou claro quando se verificou que algumas di-hidropiridinas (p. ex., BAY K 8644) ligam-se ao mesmo local, mas têm efeito oposto, ou seja, promovem abertura dos canais de cálcio operados por voltagem. Desse modo, o BAY K 8644 *umenta* a força de contração cardíaca e *constringe* os vasos; o fármaco é antagonizado de modo competitivo pelo nifedipino. Os canais de cálcio podem encontrar-se em um de três estados distintos, os denominados “modos” (Fig. 21.12). Quando um canal está no modo 0, não se abre em resposta à despolarização; no modo 1, a despolarização produz uma baixa probabilidade de abertura, e cada abertura é breve. No modo 2, a despolarização produz uma probabilidade muito alta de abertura, e aberturas isoladas são prolongadas. Em condições normais, cerca de 70% dos canais em qualquer dado momento encontram-se no modo 1, com apenas 1% ou menos no modo 0; cada canal transita aleatoriamente e bem lentamente entre os três modos. Os antagonistas das di-hidropiridinas ligam-se seletivamente aos canais no modo 0, favorecendo, assim, esse estado de não abertura, enquanto os agonistas ligam-se seletivamente aos canais no modo 2 (Fig. 21.12). Esse tipo de modulação bidirecional faz lembrar o fenômeno visto com a interação GABA/benzodiazepínicos (Cap. 44) e convida à especulação sobre a existência de possível(eis) mediador(es) endógeno(s) di-hidropiridina-símile(s) com efeito regulador sobre a entrada de Ca^{2+} .

Em concentrações terapêuticas o **mibefradil** bloqueia tanto canais tipo T como tipo L, mas foi retirado do mercado para uso terapêutico porque causava interações medicamentosas adversas, interferindo com o metabolismo de fármacos. A **etossuximida** (um inibidor da anidrase carbônica usado no tratamento de crises de ausência, Cap. 45) também bloqueia canais T em neurônios talâmicos e reticulares.

Efeitos farmacológicos

Os principais efeitos dos antagonistas do cálcio usados terapêuticamente são sobre os músculos cardíaco e liso. O verapamil afeta preferencialmente o coração, enquanto a

maioria das di-hidropiridinas (p. ex., nifedipino) exerce efeito mais pronunciado sobre a musculatura lisa do que sobre o coração. O diltiazem é intermediário em suas ações.

Efeitos cardíacos

Os efeitos antiarrítmicos do verapamil e diltiazem foram discutidos anteriormente. Os antagonistas do cálcio causam bloqueio AV e redução da frequência cardíaca por suas ações sobre os tecidos de condução, mas isso é compensado pelo aumento de reflexo da atividade simpática secundariamente à sua ação vasodilatadora. Por exemplo, o nifedipino via de regra causa taquicardia reflexa; o diltiazem praticamente não altera o pulso, e o verapamil diminui a frequência cardíaca. Os antagonistas do cálcio também têm um efeito inotrópico negativo em função de sua inibição da entrada de Ca^{2+} durante o platô do potencial de ação. O verapamil apresenta a ação inotrópica negativa mais acentuada e está contraindicado na insuficiência cardíaca, ao passo que o anlodipino não piora a mortalidade cardiovascular nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave, mas estável.

Musculatura lisa vascular

Os antagonistas do cálcio causam dilatação arterial/arteriolar generalizada, reduzindo, assim, a pressão arterial, mas não afetam muito as veias. Afetam todos os leitos vasculares, embora os efeitos regionais variem consideravelmente entre diferentes fármacos. Causam vasodilatação coronariana e são usados em pacientes com espasmo coronariano (angina variante). Outros tipos de musculatura lisa (p. ex., trato biliar e urinário, útero) também são relaxados pelos antagonistas do cálcio, mas esses efeitos são terapêuticamente menos importantes do que suas ações sobre a musculatura lisa vascular.

Proteção de tecidos isquêmicos

Há razões teóricas (Fig. 21.8) pelas quais os antagonistas do cálcio poderiam exercer um efeito citoprotetor em tecidos isquêmicos (Cap. 40) e, desse modo, seriam úteis para tratar infarto do miocárdio e AVC. No entanto, ensaios clínicos com amostragem aleatória têm sido desapontadores, com pouca ou nenhuma evidência de efeitos benéficos (ou prejudiciais) dos antagonistas do cálcio sobre a morbidade ou a mortalidade cardiovascular em grupos de pacientes, exceto hipertensos, nos quais os antagonistas do cálcio têm efeitos benéficos comparáveis aos dos outros fármacos que baixam a pressão arterial em escala semelhante (Cap. 22). O **nimodipino** é parcialmente seletivo para a vasculatura cerebral e há alguma evidência de que reduz o vasoespasma cerebral após hemorragia subaracnoide.

Farmacocinética

Os antagonistas do cálcio em uso clínico são bem absorvidos no trato gastrointestinal e são administrados por via oral, exceto em algumas indicações especiais, como após hemorragia subaracnoide, para a qual existem preparações intravenosas. São extensamente metabolizados. As diferenças farmacocinéticas entre diferentes fármacos e

diferentes preparações farmacêuticas têm relevância clínica, porque determinam o intervalo posológico e também a intensidade de alguns dos efeitos indesejáveis, como cefaleia e rubor. O anlodipino tem meia-vida de eliminação longa e é administrado uma vez ao dia, enquanto o nifedipino, o diltiazem e o verapamil têm meias-vidas de eliminação mais curtas e são dados mais frequentemente ou formulados em preparações de liberação lenta para permitir uma administração diária.

Efeitos adversos

Grande parte dos efeitos indesejáveis dos antagonistas do cálcio são uma extensão de suas ações farmacológicas principais. As di-hidropiridinas de ação curta causam rubor e cefaleia em razão de sua ação vasodilatadora e, em uso crônico, costumam causar edema de tornozelo relacionado com a dilatação arteriolar e com o aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares. O verapamil pode causar constipação, provavelmente em razão dos efeitos sobre os canais de cálcio nos nervos gastrointestinais ou na musculatura lisa. Os efeitos cardíacos sobre o ritmo (p. ex., bloqueio cardíaco) e a força de contração (p. ex., piora de insuficiência cardíaca) foram discutidos anteriormente.

À parte desses efeitos previsíveis, os antagonistas dos canais de cálcio, como classe, têm poucos efeitos adversos idiossincráticos.



Antagonistas do cálcio

- Bloqueiam a entrada de Ca^{2+} por restrição da abertura dos canais de cálcio tipo L operados por voltagem.
 - Há três antagonistas tipo L principais. Os fármacos típicos são: **verapamil**, **diltiazem** e di-hidropiridinas (p. ex., **nifedipino**).
 - Afetam, principalmente, o coração e a musculatura lisa, inibindo a entrada de Ca^{2+} causada por despolarização nesses tecidos.
 - A seletividade entre o coração e a musculatura lisa varia; o **verapamil** é relativamente cardiosseletivo, o **nifedipino** é relativamente seletivo para a musculatura lisa, e o diltiazem é intermediário.
 - O efeito vasodilatador (principalmente di-hidropiridinas) ocorre, principalmente, em vasos de resistência, reduzindo a pós-carga. Os antagonistas do cálcio dilatam os vasos coronários, o que é importante na angina variante.
 - Efeitos sobre o coração (**verapamil**, **diltiazem**): ação antiarrítmica (principalmente taquicardias atriais) em razão do comprometimento da condução atrioventricular; redução da contratilidade.
 - Usos clínicos:
 - como antiarrítmica (principalmente **verapamil**)
 - angina (p. ex., **diltiazem**)
 - hipertensão (principalmente di-hidropiridinas).
- Os efeitos adversos incluem cefaleia, constipação (**verapamil**) e edema pré-tibial (di-hidropiridinas). Há risco de sobrevir insuficiência cardíaca ou bloqueio cardíaco, especialmente com o **verapamil**.



Usos clínicos dos antagonistas do cálcio

- **Arritmias (verapamil):**
 - para diminuir a frequência cardíaca na fibrilação atrial rápida
 - para impedir a recorrência de taquicardia supraventricular (TSV) (a administração intravenosa de **verapamil** para extinguir crises de TSV foi substituída pelo uso de **adenosina**).
- **Hipertensão:** geralmente uma di-hidropiridina (p. ex., **anlodipino** ou **nifedipino** de liberação lenta; [Cap. 22](#)).
- Na prevenção da angina (p. ex., **di-hidropiridina** ou **diltiazem**).

Referências e leitura complementar

Leitura Complementar

- Fink, M., Noble, D. Pharmacodynamic effects in the cardiovascular system: the modeller's view. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 106:243–249.
- Jones, D. A., Timmis, A., Wragg, A. Novel drugs for treating angina. *BMJ*. 2013; 347:34–37. (Resumo útil de fármacos disponíveis atualmente, incluindo introduções recentes)
- Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, tenth ed., Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2014.
- Opie, L.H., Gersh, B.J. Drugs for the Heart, eighth ed., Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2013.

Aspectos específicos

Aspectos fisiológicos e fisiopatológicos

- Bagrov, A. Y., Shapiro, J. I., Fedorova, O. V. Endogenous cardiogenic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol. Rev.* 2009; 61:9–38. (Revisa as interações fisiológicas entre os ECE e outros sistemas regulatórios que podem ser importantes na fisiopatologia da hipertensão essencial, na pré-eclâmpsia, na doença renal terminal, na insuficiência cardíaca congestiva e no diabetes)
- Gross, G. J., Auchampach, J. A. Reperfusion injury: does it exist? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007; 42:12–18. (Conjunto de evidências que suporta o conceito de dano de reperfusão, com base em trabalho conduzido com receptores de ligantes de adenosina e opioides, e na descoberta do “pós-condicionamento” [POC] e da via de sinalização da quinase de resgate da lesão de reperfusão [RISK, reperfusion injury salvage kinase].)
- Noble, D. Computational models of the heart and their use in assessing the actions of drugs. *J. Pharmacol. Sci.* 2008; 107:107–117. (Os modelos de células cardíacas estão suficientemente bem desenvolvidos para responder a questões sobre as ações de fármacos como a ranolazina, um bloqueador da corrente de sódio persistente introduzido recentemente na repolarização e na iniciação de arritmias)
- Potter, L. R., Yoder, A. R., Flora, D. R., et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; 191:341–366. (Revisa o histórico, estrutura, função e aplicações clínicas dos peptídeos natriuréticos e de seus receptores)
- Richards, A. M. Therapeutic potential of infused cardiac natriuretic peptides in myocardial infarction. *Heart*. 2009; 95:1299–1300. (Editorial sobre esse assunto controverso)
- Rockman, H. A., Koch, W. J., Lefkowitz, R. J. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature*. 2002; 415:206–212.
- Schoner, W., Scheiner-Bobis, G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 293:C509–C536. (Revisão: trata também do potencial anticâncer)
- Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. *Circulation*. 2009; 119:2656–2662. (O NO local produzido pela nNOS regula o fluxo sanguíneo basal no leito vascular coronário humano, enquanto a vasodilatação estimulada pela substância P é mediada por eNOS)
- Welsh, M. J., Hoshi, T. Molecular cardiology - ion channels lose the rhythm. *Nature*. 1995; 376:640–641. (Comentário sobre a síndrome de Ward-Romano)

Aspectos terapêuticos

- COMMIT Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1622–1632. (O bloqueio β precoce reduziu a fibrilação ventricular e o reinfarto, benefícios que foram contrabalançados por aumento de choque cardiogênico em pacientes com sinais de insuficiência cardíaca; ver o comentário anexo de Sabatine, M.S. no mesmo fascículo, 1587-1589)
- Fox, K., Ford, I., Steg, P. G., et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:807–816. (A ivabradina não melhora o fluxo cardíaco em todos os pacientes com doença na artéria coronária estável e disfunção sistólica ventricular esquerda, mas melhora o fluxo em pacientes com batimentos cardíacos > 70 bpm. Ver também um artigo adjacente: Fox K., et al., 2008. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 372: 817-821)
- Hohnloser, S. H., Crijns, H. J., van Eickels, M., et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360:668–678. (4.628 pacientes com fibrilação atrial que apresentavam fatores de risco adicionais; aqueles que aleatoriamente fizeram uso de dronedarone apresentaram um menor número de hospitalizações devido a eventos cardiovasculares e maior sobrevida)
- ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; 345:669–685. (Ensaio impressionante: resultados desapontadores! O magnésio foi ineficaz; o nitrato oral não reduziu a mortalidade no 1º mês)
- Køber, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J. J.V., et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:2678–2687.
- Rahimtoola, S. H. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation*. 2004; 109:2942–2946. (Revisão)
- Roden, D. M. Drug therapy: drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350:1013–1022. (Efeito adverso de grande importância no desenvolvimento de fármacos)
- Ruskin, J. N. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:386–388. (Ensaio de grande influência que mostra um aumento da mortalidade com o tratamento ativo, apesar da supressão da arritmia)

²A nomenclatura dos peptídeos natriuréticos e de seus receptores é peculiarmente obtusa. Os peptídeos são denominados “A” de atrial, “B” de cérebro (*brain*) – apesar de estarem presentes, principalmente, no ventrículo cardíaco – e “C” pela sequência A, B, C...; os receptores (NPRs) são denominados NPR-A, que se liga, preferencialmente, ao ANP; NPR-B, e ao peptídeo natriurético C; e NPR-C para receptor de “depuração” (*clearance*) porque, até recentemente, a depuração através de captação celular e degradação por enzimas lisossômicas era a única função conhecida deste ponto de ligação.

³Uma menina de 3 anos de idade começou a ter perdas temporárias da consciência, cuja frequência diminuiu com a idade. O ECG revelou prolongamento do intervalo QT. Aos 18 anos, perdeu a consciência quando estava correndo para pegar um ônibus. Aos 19 anos, ficou muito emocionada como participante de uma plateia de um programa de televisão ao vivo e teve morte súbita. Na atualidade, a base molecular deste raro distúrbio hereditário já é conhecida: ele é causado por uma mutação no gene que codifica um canal de potássio particular – denominado *HERG* – ou de outro gene, *SCN5A*, que codifica o canal de sódio e cujo desarranjo acarreta perda da inativação da corrente de Na^+ (ver [Welsh & Hoshi 1995](#), para comentários).

⁴Nobel descobriu como estabilizar a nitroglicerina com *kieselguhr* (um composto de sílica), o que lhe possibilitou explorar suas propriedades explosivas na dinamite, cuja fabricação lhe rendeu a fortuna com a qual passou a oferecer os prêmios que levam seu nome.

O sistema vascular

Considerações gerais

Este capítulo trata da farmacologia dos vasos sanguíneos. As paredes das artérias, arteríolas, vênulas e veias contêm musculatura lisa cujo estado contrátil é controlado por hormônios circulantes e por mediadores liberados, localmente, das terminações nervosas simpáticas ([Cap. 13](#)) e células endoteliais. Essas substâncias agem, principalmente, regulando o Ca^{2+} nas células musculares lisas vasculares, conforme descrito no [Capítulo 4](#). No presente capítulo, consideramos o controle da musculatura lisa vascular pelo endotélio e pelo sistema renina-angiotensina, seguido pelas ações de fármacos vasoconstritores e vasodilatadores. Finalmente, consideramos brevemente os usos clínicos dos fármacos vasoativos em algumas doenças importantes, como hipertensão (pulmonar e sistêmica), insuficiência cardíaca, choque, doença vascular periférica e doença de Raynaud. O uso dos fármacos vasoativos no tratamento da angina é descrito no [Capítulo 21](#).

Introdução

As ações dos fármacos sobre o sistema vascular podem ser divididas em efeitos sobre:

- a resistência vascular sistêmica total (“periférica”), um dos principais determinantes na pressão arterial;
- a resistência de certos leitos vasculares individuais, a qual determina a distribuição local do fluxo sanguíneo para e em diferentes órgãos; tais efeitos são relevantes para o tratamento farmacológico da angina ([Cap. 21](#)), fenômeno de Raynaud, hipertensão pulmonar e choque circulatório;
- a complacência da aorta e a reflexão de onda de pulso, que são relevantes para o tratamento da hipertensão, da insuficiência cardíaca e da angina;
- o tônus venoso e o volume sanguíneo (a “plenitude” da circulação), que juntos determinam a pressão venosa central e são relevantes para o tratamento da insuficiência cardíaca e da angina; os diuréticos (que reduzem o volume sanguíneo) são discutidos no [Capítulo 29](#);
- ateroma ([Cap. 23](#)) e trombose ([Cap. 24](#));
- a formação de novos vasos (angiogênese) – importante, por exemplo, na retinopatia diabética ([Cap. 31](#)) e no tratamento de doença maligna ([Cap. 56](#)).

Os efeitos dos fármacos considerados neste capítulo são causados por ações nas células da musculatura lisa vascular. Assim como outros músculos, essa musculatura

contraí-se quando a concentração citoplasmática de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) aumenta, porém o acoplamento entre $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e contração é menos específico do que no músculo estriado ou cardíaco (Cap. 4). Os vasoconstritores e vasodilatadores atuam aumentando ou reduzindo a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e/ou alterando a sensibilidade da maquinaria contrátil à $[\text{Ca}^{2+}]_i$. A Figura 4.10 (Cap. 4) resume os mecanismos celulares envolvidos no controle da contração e relaxamento da musculatura lisa. O controle do tônus muscular liso vascular por diferentes mediadores é descrito em outros capítulos (norepinefrina no Cap. 14, 5-HT no Cap. 15, prostanoídes no Cap. 17, óxido nítrico [NO] no Cap. 20, peptídeos natriuréticos cardíacos no Cap. 21, hormônio antidiurético no Cap. 33). Aqui focaremos em primeiro lugar os mediadores derivados do endotélio e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, para depois observarmos as ações dos fármacos vasoativos e seus usos no tratamento de alguns problemas clínicos (hipertensão, insuficiência cardíaca, choque, doença vascular periférica e doença de Raynaud).

Estrutura e função do sistema vascular

O sangue é ejetado a cada batimento cardíaco do ventrículo esquerdo para a aorta, de onde flui rapidamente para os órgãos por meio de grandes artérias de condução. Sucessivas ramificações levam, por meio de artérias musculares, a arteríolas (endotélio cercado por uma camada de músculo liso com apenas uma célula de espessura) e capilares (tubos desprovidos de endotélio), onde ocorrem trocas gasosas e de nutrientes. Os capilares coalescem para formar vênulas pós-capilares, vênulas e veias cada vez maiores, levando, por meio da veia cava, ao coração direito. O sangue desoxigenado ejetado do ventrículo direito percorre a artéria pulmonar, os capilares pulmonares e as veias pulmonares de volta ao átrio esquerdo.¹ Pequenas artérias musculares e arteríolas são os principais vasos de resistência, enquanto as veias são vasos de capacitância que contêm uma grande fração do volume sanguíneo total. Em termos de função cardíaca, portanto, as artérias e as arteríolas regulam a *pós-carga*, enquanto as veias e os vasos pulmonares regulam a *pré-carga* dos ventrículos (Cap. 21).

As propriedades viscoelásticas das grandes artérias determinam a complacência arterial (p. ex., o grau em que o volume do sistema arterial aumenta quando a pressão aumenta). Esse é um fator importante em um sistema circulatório impulsionado por uma bomba intermitente, como o coração. O sangue ejetado do ventrículo esquerdo é acomodado pela distensão da aorta, que absorve as pulsações e oferece um fluxo relativamente constante aos tecidos. Quanto maior a complacência da aorta, maior a eficácia em amortecer as flutuações² e menores as oscilações da pressão arterial com cada batimento cardíaco (p. ex., a diferença entre a pressão sistólica e a diastólica, conhecida como “pressão diferencial”). A reflexão³ da onda de pressão a partir dos pontos de ramificação na árvore vascular também sustenta a pressão arterial durante a diástole. Em pessoas jovens, isso auxilia a preservar uma perfusão constante de órgãos vitais, como os rins, durante a diástole.

No entanto, a reflexão excessiva pode aumentar patologicamente a pressão sistólica na aorta porque, quanto menos complacente for a aorta, maior a velocidade da onda de

pulso. Consequentemente, as ondas de pressão retornadas (refletidas) colidem com a onda de pulso do batimento cardíaco seguinte mais cedo no ciclo cardíaco. Isto resulta do endurecimento da aorta pela perda de elastina durante o envelhecimento, especialmente em pessoas com hipertensão. A elastina é substituída por colágeno sem elasticidade. O trabalho cardíaco ([Cap. 21](#)) pode ser reduzido por aumento da complacência arterial ou por redução da reflexão da onda arterial (ambos diminuem a pressão de pulso), mesmo que o débito cardíaco e a pressão arterial média não se alterem. Acima de 55 anos de idade a pressão diferencial e o endurecimento aórtico são fatores de risco importantes para doença cardíaca.

Controle do tônus da musculatura lisa vascular

Dois importantes sistemas fisiológicos que regulam o tônus vascular, o endotélio vascular e o sistema renina-angiotensina, merecem atenção especial.

Endotélio vascular

Um novo capítulo em nossos conhecimentos sobre controle vascular abriu-se com a descoberta de que o endotélio vascular atua, não somente como barreira passiva entre plasma e líquido extracelular mas, também como fonte de numerosos e potentes mediadores. Estes controlam ativamente a musculatura lisa subjacente, bem como influenciam a função plaquetária e das células mononucleares; os papéis do endotélio na hemostasia e trombose são discutidos no [Capítulo 24](#). Estão envolvidas várias classes distintas de mediadores ([Fig. 22.1](#)).

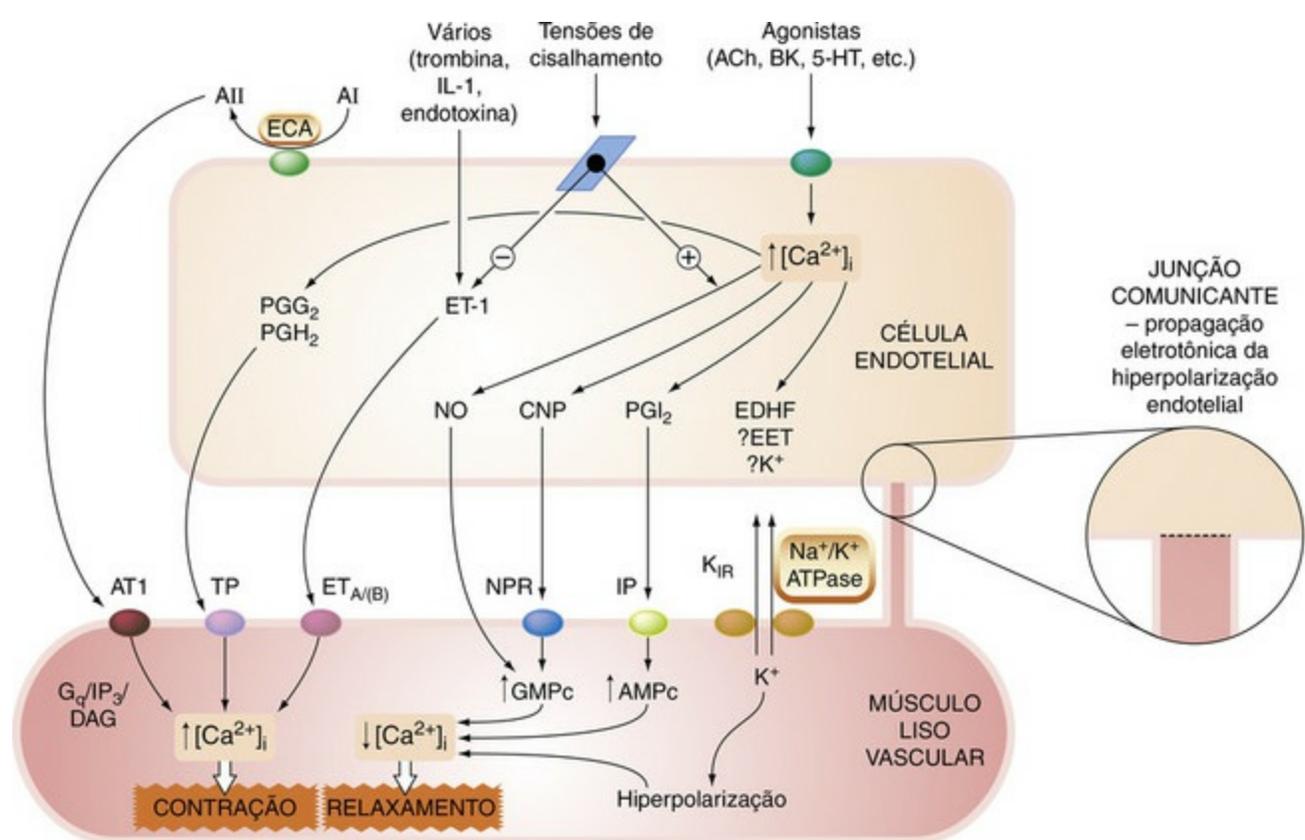


FIG. 22.1 Mediadores derivados do endotélio.

O esquema mostra alguns dos mediadores mais importantes para contração e relaxamento derivados do endotélio; muitos (ou até mesmo todos) os vasoconstritores também causam mitogênese do músculo liso, enquanto os vasodilatadores comumente inibem a mitogênese. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; A, angiotensina; ECA, enzima conversora de angiotensina; ACh, acetilcolina; AT₁, receptor AT₁ da angiotensina; BK, bradicinina; CNP, peptídeo natriurético C; DAG, diacilglicerol; EDHF, fator hiperpolarizante derivado do endotélio; EET, ácido epoxieicosatetraenoico; ET-1, endotelina-1; ET_{A(B)}, receptores A(e B) de endotelina; G_q, proteína G; IL-1, interleucina-1; IP, receptor de prostanóide I; IP₃, 1,4,5-trisfosfato de inositol; K_{IR}, canal de potássio retificador de entrada; Na⁺/K⁺-ATPase, bomba eletrogênica; NPR, receptor de peptídeo natriurético; PG, prostaglandina; TP, receptor de prostanóide T.

- *Prostanóides* (Cap. 17). Uma nova era iniciou-se com a descoberta da prostaglandina PGI₂ (prostaciclina), por [Bunting, Gryglewski, Moncada e Vane \(1976\)](#). Este mediador, atuando sobre receptores IP (Cap. 17), relaxa a musculatura lisa e inibe a agregação plaquetária por ativação da adenilil ciclase. As células endoteliais de microvasos sintetizam também a PGE₂, que é um vasodilatador direto e inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas, conquanto não tenha o efeito da PGI₂ sobre as plaquetas. Os intermediários endoperóxidos de prostaglandina (PGG₂, PGH₂) são fatores de contração derivados do endotélio que atuam através dos receptores TP de tromboxanos (TX).



Músculo liso vascular

- O músculo liso vascular é controlado por mediadores secretados por nervos simpáticos (Caps. 21 e 14) e endotélio vascular, e por hormônios circulantes.
 - A contração da célula muscular lisa é iniciada por uma elevação da [Ca²⁺]_i, que ativa a quinase de cadeias leves da

miosina, causando fosforilação da miosina. Alternativamente, o que ocorre é sensibilização dos miofilamentos ao Ca^{2+} por inibição da miosina fosfatase (Cap. 4).

- Fármacos podem causar contração através de um ou mais mecanismos:

- liberação de Ca^{2+} através do trifosfato de inositol
- despolarização da membrana, abrindo os canais de cálcio controlados por voltagem e causando entrada de Ca^{2+}
- aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} através de ações sobre a quinase de cadeia leve da miosina e/ou miosina fosfatase (Cap. 4, Fig. 4.9).

- Fármacos causam relaxamento por:

- inibição da entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio operados por voltagem, direta (p. ex., **nifedipino**) ou indiretamente por hiperpolarização da membrana (p. ex., ativadores dos canais de potássio, como o metabólito ativo do **minoxidil**)
- aumento do AMPc ou GMPc intracelulares; o AMPc inativa a quinase de cadeia leve da miosina e facilita o efluxo de Ca^{2+} ; o GMPc opõe-se aos aumentos de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ induzidos por agonistas.

- **Óxido nítrico (NO)** (Cap. 20). O fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF, do inglês, *endothelium-derived relaxing factor*) foi descrito por Furchgott e Zawadzki, em 1980, e identificado como NO pelos grupos de Moncada e de Ignarro (Fig. 20.2). Estas descobertas expandiram enormemente nossos conhecimentos sobre o papel do endotélio. O NO ativa a guanilil ciclase. É liberado de forma contínua nos vasos de resistência, dando origem ao tônus vasodilatador e contribuindo para o controle fisiológico da pressão arterial. Além de causar relaxamento vascular, inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares, inibe a adesão e a agregação plaquetárias e inibe a adesão e a migração de monócitos; conseqüentemente, pode proteger os vasos contra aterosclerose e trombose (Caps. 23 e 24).
- **Peptídeos**. O endotélio secreta vários peptídeos vasoativos (Cap. 18 para mecanismos gerais da secreção de peptídeos). O *peptídeo natriurético C* (Cap. 21) e a *adrenomedulina* (um peptídeo vasodilatador originalmente descoberto em um tumor de suprarenal – feocromocitoma – mas expresso em muitos tecidos, inclusive no endotélio vascular) são vasodilatadores que atuam, respectivamente, através do GMPc e do AMPc. A *angiotensina II*, formada pela enzima conversora da angiotensina (ECA) na superfície das células endoteliais (pág. 270), e a *endotelina* são potentes peptídeos vasoconstritores derivados do endotélio.
- **Fatores de hiperpolarização derivados do endotélio (EDHFs, do inglês, endothelium-derived hyperpolarisation factors)**. A PGI₂ e o NO hiperpolarizam a musculatura lisa vascular, e esse efeito pode contribuir para os efeitos relaxantes desses mediadores. Na ausência da síntese de prostaglandina e de NO, a dilatação e a hiperpolarização dependente do endotélio em resposta a vários mediadores (incluindo a acetilcolina e a bradicinina) persistem em alguns vasos. Diversos mediadores derivados do endotélio foram implicados nesse efeito, incluindo os *ácidos epoxieicosatrienoicos* (EETs – derivados de enzimas do citocromo P450 endoteliais), diferentes produtos de lipoxigenases (LOX), *peróxido de hidrogênio* (H_2O_2), *monóxido de carbono* (CO), *sulfeto de hidrogênio* (H_2S) e o *peptídeo natriurético C* (CNP) – ver Félétou & Vanhoutte (2009). Além desses, estes autores definem um “fator de hiperpolarização derivado do endotélio” (EDHF)

adicional, que seria dependente de canais de potássio ativados por cálcio (K_{Ca}) nas células endoteliais. Como o próprio nome indica, tais canais são ativados por aumento da $[Ca^{2+}]_i$ na célula endotelial.

Além de secretar mediadores vasoativos, as células endoteliais expressam várias enzimas e mecanismos de transporte que atuam sobre os hormônios circulantes e são importantes alvos da ação de fármacos. A enzima conversora de angiotensina (ECA) é um exemplo particularmente importante (ver pág. 270, incluindo Figs. 22.4 e 22.5).

Muitos mediadores derivados do endotélio são mutuamente antagonistas, evocando a imagem de jogadores de *rugby* que se opõem, oscilando para frente e para trás em uma contenda; em momentos de exasperação, a pergunta é se tudo isso faz sentido ou se o projetista simplesmente não conseguiu se decidir! Faz-se uma distinção importante entre mecanismos que são tonicamente ativos em vasos de resistência em condições basais, pois é esse o caso com a divisão noradrenérgica do sistema nervoso (Cap. 14), com o NO (Cap. 20) e a endotelina (págs. 268-269), e aqueles que operam principalmente em resposta a trauma, inflamação etc., como ocorre com a PGI_2 . Alguns dos que pertencem ao segundo grupo podem ser funcionalmente redundantes, representando talvez vestígios de mecanismos que foram importantes na evolução, ou podem, simplesmente, estar tomando fôlego na linha lateral do campo e estão prontos para voltar à briga se chamados pela ocorrência de alguma agressão vascular. Evidências para tal papel de “reforço” vêm, por exemplo, de camundongos que não possuem o receptor IP para PGI_2 e que têm uma pressão arterial normal e não desenvolvem trombose espontânea, mas são mais sensíveis a estímulos vasoconstritores e trombóticos do que seus congêneres selvagens (Murata *et al.*, 1997).

O endotélio na angiogênese

Como foi esboçado no Capítulo 8, a função de barreira do endotélio vascular difere acentuadamente entre diferentes órgãos, e seu desenvolvimento durante a angiogênese é controlado por vários fatores de crescimento, incluindo o *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e vários fatores específicos de tecidos, como o VEGF de glândulas endócrinas. Estes têm funções em processos de reparo e na patogênese (p. ex., crescimento tumoral e na neovascularização no olho – importante causa de cegueira em pacientes com diabetes melito). Esses fatores e seus receptores são alvos potencialmente frutíferos para desenvolvimento de fármacos e novas terapias (inclusive terapias gênicas, Cap. 59).

Endotelina

Descoberta, biossíntese e secreção

Hickey *et al.* descreveram um fator vasoconstritor produzido por culturas de células endoteliais em 1985. Ele foi identificado como *endotelina*, um peptídeo com 21 resíduos, por Yanasigawa *et al.* (1988), que conseguiram, em espaço de tempo impressionantemente curto, o isolamento, a análise e a clonagem do gene para este

peptídeo, que, naquele tempo, foi o vasoconstritor mais potente conhecido.⁴

▼ Três genes codificam diferentes sequências (ET-1, ET-2 e ET-3), cada um com uma estrutura distinta “em cajado de pastor” produzida por duas pontes dissulfeto internas. Essas isoformas se expressam diferentemente em órgãos como o cérebro e as suprarrenais (Tabela 22.1), sugerindo que as endotelinas tenham funções além do sistema cardiovascular, e isto é apoiado por observações em camundongos onde o gene que codifica ET-1 se desagrega (ver adiante). A ET-1 é a única endotelina presente nas células endoteliais e também se expressa em muitos outros tecidos. Sua síntese e ações são resumidas, esquematicamente, na Figura 22.2. A ET-2 se distribui muito menos amplamente: está presente nos rins e no intestino. A ET-3 está presente no cérebro, pulmões, intestino e suprarrenal. A ET-1 é sintetizada a partir de uma molécula precursora com 212 resíduos (pré-pró-ET), que é processada dando origem a uma “ET-1 grande” e finalmente clivada por uma enzima conversora de endotelina para produzir ET-1. Ocorre a clivagem, não na posição Lis-Arg ou Arg-Arg habitual (Cap. 18), mas em um par Trp-Val, o que indica a ação de uma endopeptidase muito atípica. A enzima conversora é uma metaloprotease e é inibida por **fosforamidona** (uma ferramenta farmacológica mas sem uso terapêutico). A ET-1 grande é convertida em ET-1 no meio intracelular e também na superfície das células endoteliais e de células da musculatura lisa.

Tabela 22.1

Distribuição de endotelinas e receptores de endotelinas em vários tecidos^a

Tecidos	Endotelina			Receptor de endotelina	
	1	2	3	ET _A	ET _B
Tecido vascular Endotélio	++++				+
Músculo liso	+			++	
Cérebro	+++		+	+	+++
Rins	++	++	+	+	++
Intestinos	+	+	+++	+	+++
Suprarrenal	+		+++	+	++

^aNíveis de expressão de endotelinas ou do RNAm do receptor e/ou endotelinas imunorreativas: +++++, mais alto; +++, alto; ++, moderado; +, baixo.

Adaptado de Masaki T 1993 Endocr Rev 14, 256-268.

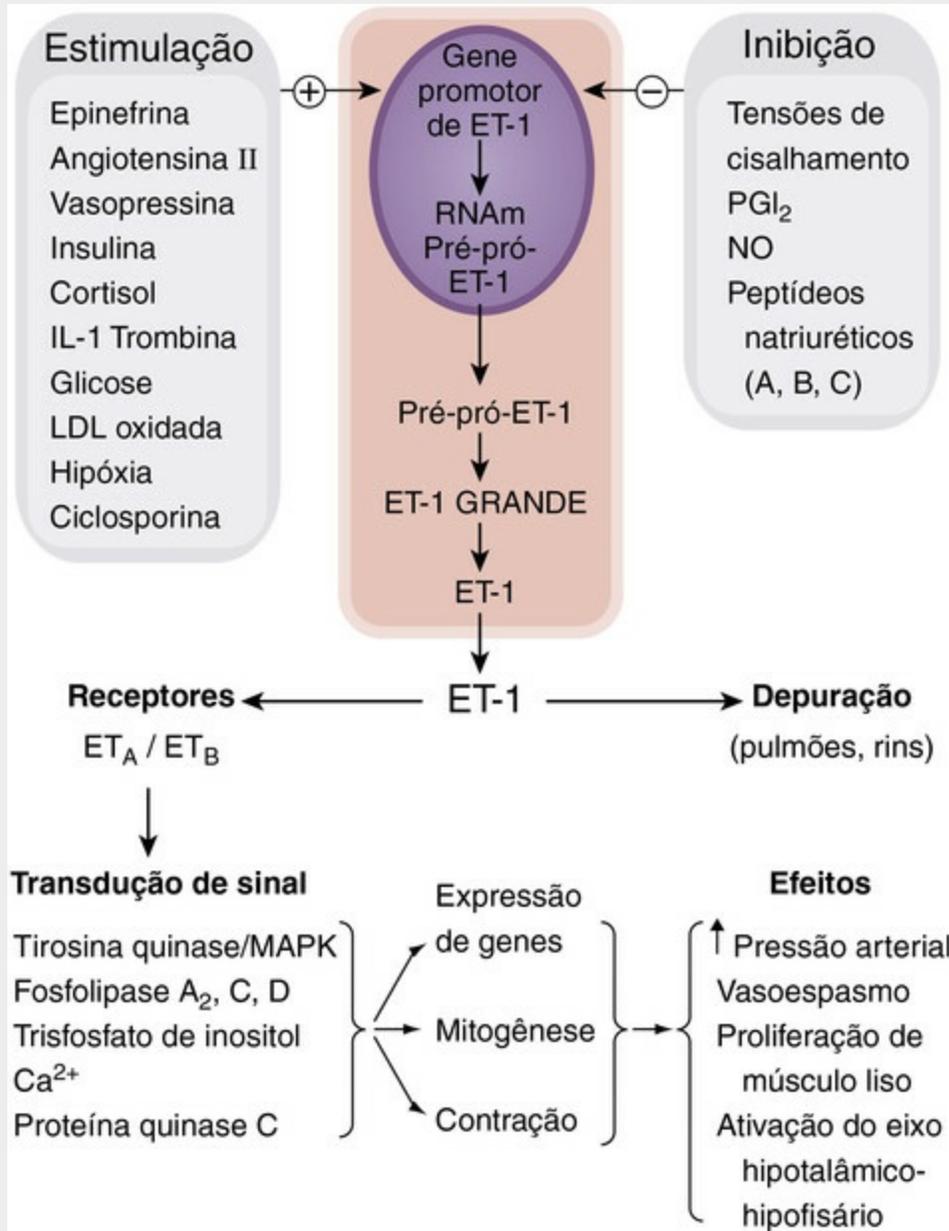


FIG. 22.2 Síntese, ações e efeitos da endotelina-1 (ET-1).

O esquema mostra apenas algumas das ações mais importantes. IL-1, interleucina-1; LDL, lipoproteína de baixa densidade; MAPK, proteína quinase ativada por mitógenos; NO, óxido nítrico; PGI₂, prostaglandina I₂.

Os estímulos para síntese de endotelina incluem muitos mediadores vasoconstritores liberados por trauma ou inflamação, incluindo plaquetas ativadas, endotoxina, trombina, várias citocinas e fatores de crescimento, angiotensina II, hormônio antidiurético (ADH, do inglês, *antidiuretic hormone*), epinefrina, insulina, hipóxia e pequenas tensões de cisalhamento. Entre os inibidores da síntese de ET citam-se NO, peptídeos natriuréticos, PGE₂, PGI₂, heparina e altas tensões de cisalhamento.

A liberação da ET-1 é mal compreendida. A ET-1 pré-formada pode ser armazenada em células endoteliais, embora provavelmente não em grânulos. A concentração de ET-1 no plasma é extremamente baixa (< 5 pmol/l) para ativar os receptores de endotelina, mas as concentrações no espaço extracelular, entre o endotélio e a musculatura lisa vascular, são provavelmente muito mais altas uma vez que os antagonistas dos receptores de endotelina (ver adiante) causam vasodilatação quando infundidos diretamente na artéria

braquial, implicando a atividade vasoconstritora tônica mediada por ET-1 na vasculatura de resistência. A ET-1 tem uma meia-vida plasmática de menos de 5 minutos, apesar de sua duração de ação ser muito mais prolongada, e a sua depuração ocorre principalmente nos pulmões e nos rins.

Receptores e efeitos da endotelina

Há dois tipos de receptores de endotelina, designados ET_A e ET_B (Tabela 22.2), ambos acoplados a proteínas G (Cap. 3). A resposta global predominante é vasoconstrição.

Tabela 22.2

Receptores de endotelinas

Receptor	Afinidade	Resposta farmacológica
ET _A	ET-1 = ET-2 > ET-3	Vasoconstrição, constrição brônquica, estimulação da secreção de aldosterona
ET _B	ET-1 = ET-2 = ET-3	Vasodilatação, inibição da agregação plaquetária <i>ex vivo</i>

De Masaki T 1993 Endocr Rev 14, 256-268.

▼ A endotelina-1 ativa, preferencialmente, os receptores ET_A. O RNA mensageiro para o receptor ET_A se expressa em muitos tecidos humanos, incluindo musculatura lisa vascular, coração, pulmões e rins. Não se expressa no endotélio. As respostas mediadas pelo ET_A incluem vasoconstrição, constrição brônquica e secreção de aldosterona. Os receptores ET_A são acoplados à fosfolipase C, que estimula as trocas Na⁺/H⁺ a proteína quinase C e a mitogênese, bem como causam vasoconstrição por meio da liberação de Ca²⁺ mediada pelo trifosfato de inositol (Cap. 3). Há vários antagonistas parcialmente seletivos do receptor ET_A, incluindo BQ-123 (um pentapeptídeo cíclico) e vários fármacos não peptídicos ativos por via oral (p. ex., **bosentana**, um antagonista ET_A/ET_B misto, usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar – ver págs. 282-283). Os receptores ET_B são ativados em um grau semelhante pelas três isoformas de endotelina, mas a *sarafotoxina S6c* (um peptídeo com 21 resíduos que compartilha a estrutura em cajado das endotelinas e foi isolado do veneno de uma serpente africana) é um agonista seletivo e demonstrou-se útil como ferramenta farmacológica para estudar o receptor ET_B. O RNA mensageiro para o receptor ET_B se expressa, principalmente, no cérebro (especialmente no córtex cerebral e no cerebelo), com expressão moderada na aorta, coração, pulmões, rins e suprarrenais. Diferentemente do receptor ET_A, expressa-se altamente no endotélio, onde pode iniciar *vasodilatação* por estimular a produção de NO e PGI₂, mas também está presente na musculatura lisa vascular, onde inicia vasoconstrição como o receptor ET_A. Os receptores ET_B possuem um papel na eliminação de ET-1 da circulação, e os antagonistas de ET com afinidade pelos receptores ET_B conseqüentemente aumentam a concentração plasmática de ET-1, complicando a interpretação dos experimentos com

Funções da endotelina

A endotelina-1 é um mediador local, e não um hormônio circulante, embora estimule a secreção de vários hormônios ([Tabela 22.1](#)). A administração de um antagonista do receptor ET_A ou de fosforamidona na artéria braquial aumenta o fluxo sanguíneo no antebraço; além disto, antagonistas do receptor ET_A diminuem a pressão arterial, sugerindo que a ET-1 contribui para o tônus vasoconstritor e para o controle da resistência vascular periférica nos humanos. As endotelinas têm várias outras funções possíveis, afetando os seguintes:

- liberação de vários hormônios, inclusive o peptídeo natriurético atrial, a aldosterona, a epinefrina e os hormônios hipotalâmicos e hipofisários;
- natriurese e diurese via ações de ET-1 derivada do ducto coletor atuando sobre receptores ET_B nas células epiteliais tubulares;
- síntese de tireoglobulina (a concentração de ET-1 nos folículos da tireoide é extremamente alta);
- controle do fluxo sanguíneo uteroplacentário (a ET-1 está presente em concentrações muito altas no líquido amniótico);
- vasoespasmos renal e cerebral ([Fig. 22.3](#));

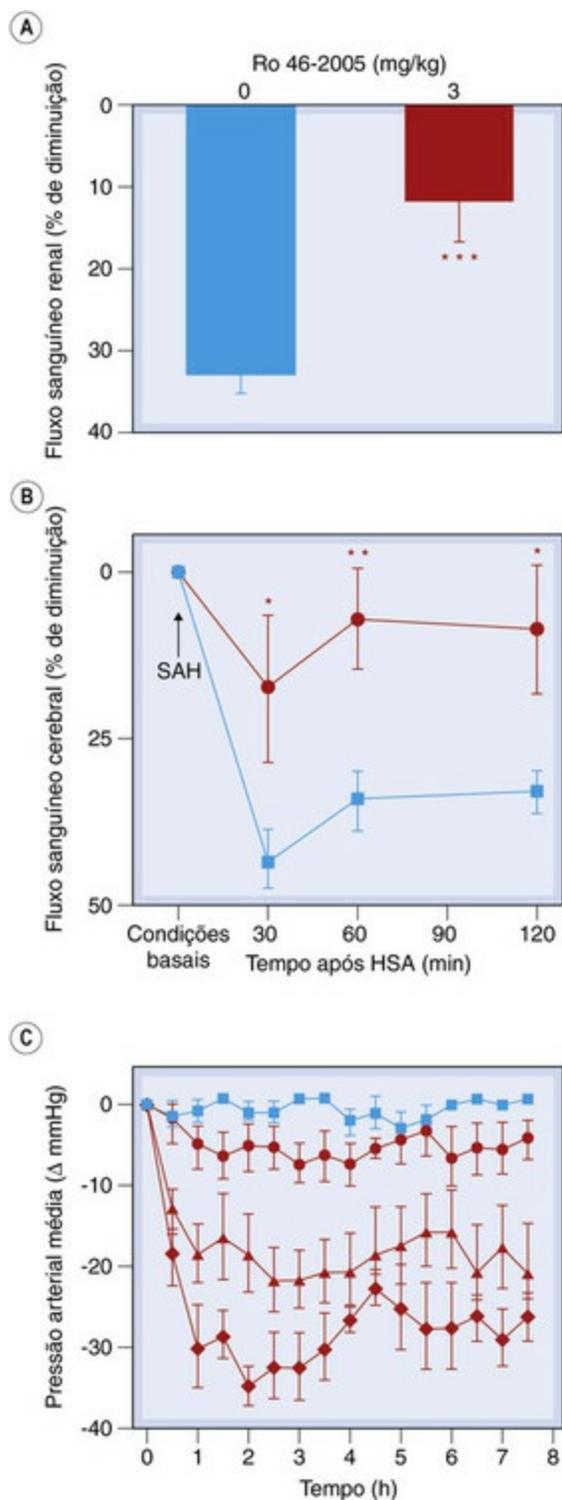


FIG. 22.3 Efeitos *in vivo* de um antagonista potente não peptídico dos receptores ETA e ETB da endotelina-1, Ro 46-2005, em três modelos animais.

[A] Prevenção de vasoconstrição renal pós-isquêmica pelo Ro 46-2005 em ratos. **[B]** Prevenção da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral pelo Ro 46-2005 após hemorragia subaracnoide (HSA) em ratos tratados com placebo (azul) ou com Ro 46-2005 (vermelho). **[C]** Efeito do Ro 46-2005 administrado por via oral sobre a pressão arterial média em macacos-esquilo com depleção de sódio tratados com placebo (azul) ou doses crescentes de antagonista (vermelho: • < ▲ < ◆). (De Clozel M et al. 1993 Nature 365, 759-761.)

- desenvolvimento do sistema cardiorrespiratório (caso o gene ET-1 seja adulterado experimentalmente em camundongos, ocorrem anomalias de desenvolvimento dos tecidos do arco faríngeo e os homozigotos morrem de insuficiência respiratória ao nascimento), e os antagonistas do receptor ET são teratogênicos, causando distúrbios do desenvolvimento cardiorrespiratório.

Sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina tem ação sinérgica com a divisão simpática do sistema nervoso, aumentando, por exemplo, a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. Estimula a secreção de aldosterona e desempenha um papel central no controle da eliminação de Na^+ e do volume de líquido, bem como do tônus vascular.



Papel do endotélio no controle do músculo liso vascular

- As células endoteliais liberam mediadores vasoativos incluindo a prostaciclina (PGI_2), o óxido nítrico (NO) e fator(es) de hiperpolarização diferente(s) mas incompletamente caracterizado(s) “EDHF” (vasodilatadores); a endotelina e agonistas do receptor de endoperoxido de tromboxano (vasodilatadores).
- Muitos vasodilatadores (p. ex., acetilcolina e bradicinina) atuam através da produção endotelial de NO. Este gás é derivado da arginina e é produzido quando a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumenta na célula endotelial ou quando aumenta a sensibilidade da NO sintase endotelial ao Ca^{2+} (Fig. 20.3).
- O NO relaxa o músculo liso, aumentando a formação de GMPc.
- A endotelina é um peptídeo vasoconstritor potente e de ação prolongada, liberado de células endoteliais por muitos fatores químicos e físicos. Não fica confinada aos vasos e tem vários papéis funcionais.

O controle da secreção de renina (Fig. 22.4) é compreendido apenas em parte. É uma enzima proteolítica que é secretada pelo *aparelho justaglomerular* (Cap. 29, Fig. 29.2) em resposta a vários estímulos fisiológicos, incluindo uma queda da pressão de perfusão renal ou uma queda da concentração de Na^+ no túbulo distal que é detectada pela *mácula densa* (uma parte especializada do túbulo distal aposta ao aparelho justaglomerular). A atividade nervosa simpática renal, os agonistas de receptores β -adrenérgicos e a PGI_2 estimulam diretamente a secreção de renina, enquanto a angiotensina II causa inibição em retroalimentação (*feedback*). O peptídeo natriurético atrial (Cap. 21) também inibe a secreção de renina. A renina é removida rapidamente do plasma. Atua sobre o *angiotensinogênio* (uma globulina plasmática produzida no fígado), destacando um decapeptídeo, a *angiotensina I*.

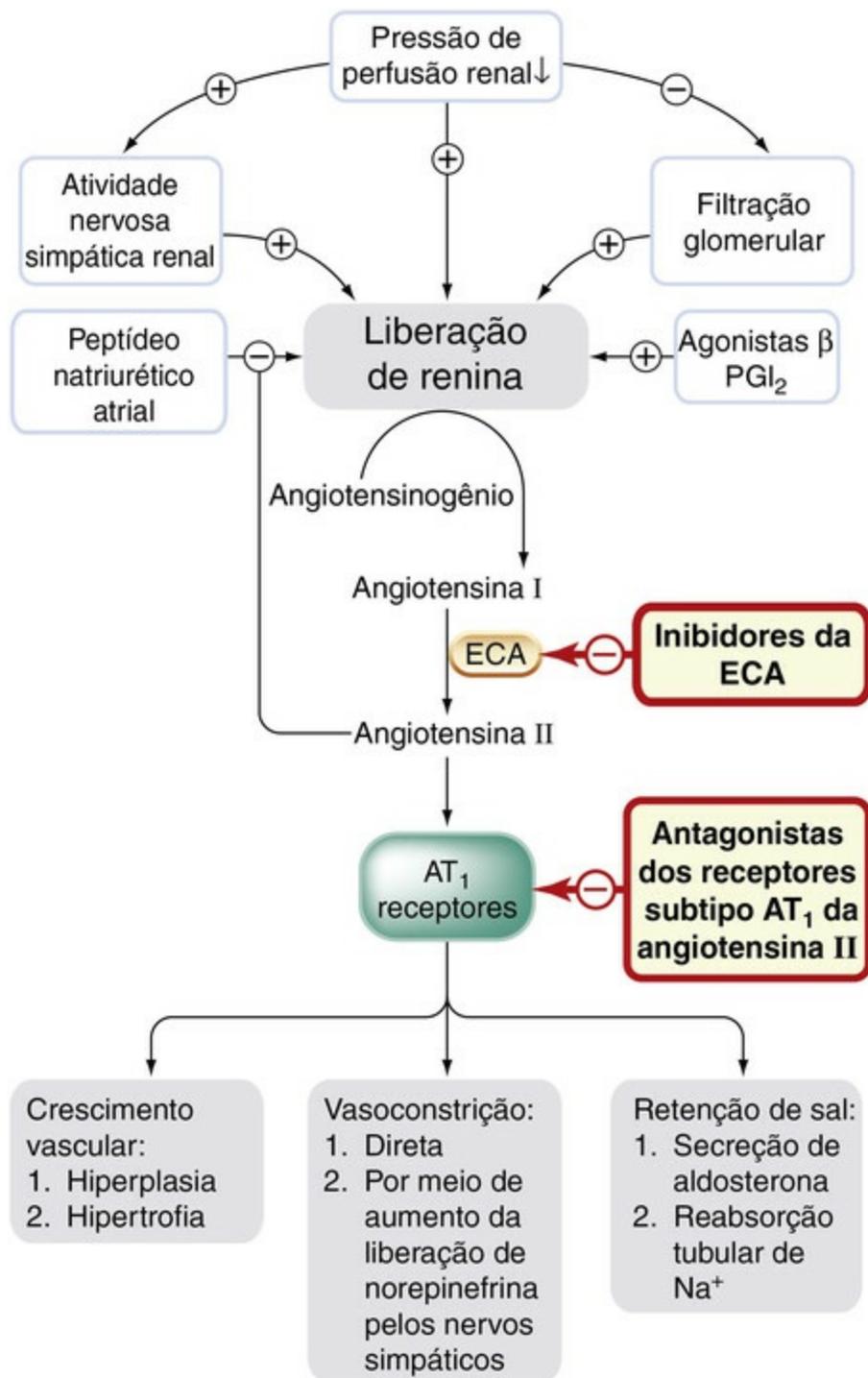


FIG. 22.4 Controle da liberação e formação de renina e ação da angiotensina II. São mostrados os pontos de ação dos fármacos que inibem a cascata. ECA, enzima conversora de angiotensina; AT₁, subtipo 1 do receptor de angiotensina II.

A angiotensina I está inativa, mas é convertida pela *enzima conversora de angiotensina* (ECA) em um octapeptídeo, a *angiotensina II*, que é um potente vasoconstritor. A angiotensina II é substrato para enzimas (aminopeptidases A e N) que removem resíduos isolados de aminoácidos, dando origem, respectivamente, à angiotensina III e à angiotensina IV (Fig. 22.5). A angiotensina III estimula a secreção de aldosterona e está envolvida na sensação de sede. A angiotensina IV também tem ações distintas, provavelmente através de seu próprio receptor, incluindo a liberação endotelial do *inibidor-1 do ativador do plasminogênio* (Cap. 24). Os receptores para angiotensina IV têm distribuição característica, inclusive no hipotálamo.

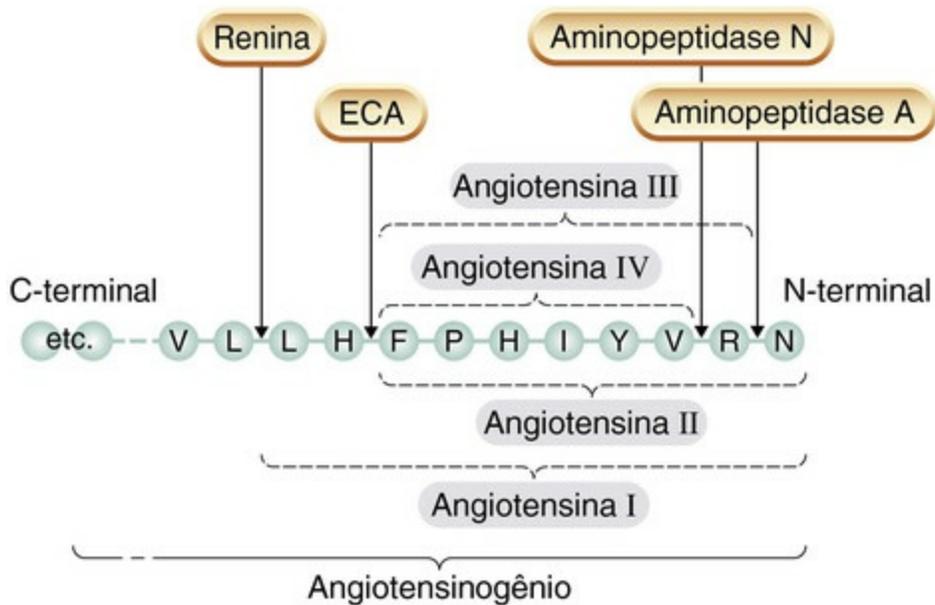


FIG. 22.5 Formação das angiotensinas I–IV a partir do N-terminal da proteína precursora, o angiotensinogênio.

A enzima conversora da angiotensina é uma enzima ligada à membrana na superfície de células endoteliais e é particularmente abundante no pulmão, que tem uma vasta superfície de endotélio vascular.⁵ A isoforma comum de ECA também está presente em outros tecidos vasculares, incluindo o coração, o cérebro, o músculo estriado e os rins, e não se restringe às células endoteliais.⁶ Conseqüentemente, pode ocorrer formação local de angiotensina II em diferentes leitos vasculares, o que proporciona controle local independente da angiotensina II veiculada pelo sangue. A ECA inativa a bradicinina (Cap. 18) e alguns outros peptídeos. Isto pode contribuir para as ações farmacológicas dos inibidores da ECA, como será discutido adiante. As principais ações da angiotensina II são mediadas através dos receptores AT_1 e/ou AT_2 , que pertencem à família dos receptores acoplados às proteínas G. Os efeitos mediados pelos receptores AT_1 incluem:

- vasoconstrição generalizada, especialmente acentuada em arteríolas eferentes dos glomérulos renais;
- aumento da liberação de norepinefrina, reforçando os efeitos simpáticos;
- reabsorção tubular proximal de Na^+ ;
- secreção de aldosterona do córtex da suprarrenal (Cap. 33);
- crescimento de células cardíacas e vasculares.⁷

Os receptores AT_2 são expressos durante a vida fetal e em regiões distintas do cérebro em adultos. Podem estar envolvidos no crescimento, desenvolvimento e comportamento exploratório. Os efeitos cardiovasculares dos receptores AT_2 (inibição do crescimento celular e redução da pressão arterial) são relativamente sutis e se opõem aos dos receptores AT_1 .

A via renina-angiotensina-aldosterona contribui para a patogênese da insuficiência cardíaca, e várias classes muito importantes de fármacos terapêuticos atuam em diferentes pontos da via (Fig. 22.4).

Fármacos vasoativos

Os fármacos podem afetar a musculatura lisa vascular, atuando diretamente sobre as células musculares lisas, ou indiretamente, por exemplo, sobre as células endoteliais, sobre as terminações nervosas simpáticas ou sobre o sistema nervoso central (SNC) (Tabela 22.3). Os mecanismos dos vasoconstritores e vasodilatadores de ação direta estão resumidos na Figura 4.10 (Cap. 4). Muitos fármacos de ação indireta são discutidos em outros capítulos (Tabela 22.3). Concentramo-nos, aqui, nos agentes que não são discutidos em outras partes do livro.

Tabela 22.3

Classificação dos fármacos vasoativos de ação indireta

Local	Mecanismo	Exemplos	Ver capítulo
Vasoconstritores			
Nervos simpáticos	Liberação de norepinefrina (noradrenalina)	Tiramina	14
	Bloqueia captura de norepinefrina	Cocaína	14
Endotélio	Liberação de endotelina	Angiotensina II (parcialmente)	Este capítulo
Vasodilatadores			
Nervos simpáticos	Inibem a liberação de norepinefrina	Prostaglandina E ₂ , guanetidina	12, 14
Endotélio	Liberação de óxido nítrico	Acetilcolina, substância P	20
Sistema nervoso central	Inibição vasomotora	Anestésicos	40
Enzimas	Inibição da enzima conversora de angiotensina	Captopril	Este capítulo

Fármacos vasoconstritores

Os agonistas de receptores α_1 -adrenérgicos e fármacos que liberam norepinefrina das terminações nervosas simpáticas ou inibem sua captura (aminas simpatomiméticas) são discutidos no Capítulo 14. Também são predominantemente vasoconstritores alguns eicosanoides (p. ex., *tromboxano A₂*; Caps. 17 e 24) e alguns peptídeos, notadamente *endotelina*, *angiotensina* e *ADH*. A **sumatriptana** e os alcaloides do ergot, atuando sobre certos receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT₂ e 5-HT_{1D}), também causam vasoconstrição (Cap. 15).

Angiotensina II

O papel fisiológico do sistema renina-angiotensina foi descrito anteriormente. A angiotensina II é aproximadamente 40 vezes mais potente que a norepinefrina para elevar a pressão arterial. Assim como os agonistas α_1 -adrenérgicos, causa constrição principalmente da vasculatura cutânea, esplâncnica e renal, com menos efeito sobre o fluxo sanguíneo para o cérebro e a musculatura esquelética. Não tem usos clínicos de rotina, residindo sua importância terapêutica no fato de que outros fármacos (p. ex., **captopril** e **losartana**; ver págs. 274-276) afetam o sistema cardiovascular por redução de

sua produção ou ação.

Hormônio antidiurético

O hormônio antidiurético (ADH, também conhecido como vasopressina) é um hormônio peptídico da neuro-hipófise (Cap. 33). É importante por sua ação antidiurética sobre os rins (Cap. 29), mas também é um vasoconstritor potente na pele e em alguns outros leitos vasculares. Seus efeitos são iniciados por dois receptores distintos (V_1 e V_2). A retenção de água é mediada através dos receptores V_2 , ocorre em baixas concentrações plasmáticas de ADH e envolve ativação da adenilil ciclase nos ductos coletores renais. A vasoconstrição é mediada através dos receptores V_1 (dois subtipos, Cap. 33), exige concentrações mais altas de ADH e envolve ativação da fosfolipase C (Cap. 3). O ADH causa vasoconstrição generalizada, incluindo os vasos celíacos, mesentéricos e coronários. Afeta, também, outros músculos lisos (p. ex., gastrointestinais e uterinos) e causa cólicas abdominais por essa razão. É ocasionalmente usado para tratar pacientes com hemorragia em varizes esofágicas e hipertensão porta antes de tratamento mais definitivo, embora muitos gastroenterologistas prefiram usar **octreotida** (indicação não reconhecida oficialmente, Cap. 33) com esse propósito. Pode ter, ainda, um lugar no tratamento do choque hipotensivo (pág. 281).

Endotelina

As endotelinas foram discutidas anteriormente, no contexto de seus papéis fisiológicos; como explicado, apresentam ações vasodilatadoras e vasoconstritoras, mas predominando a vasoconstrição. A administração intravenosa causa vasodilatação transitória seguida por vasoconstrição profunda e de longa duração. As endotelinas são vasoconstritores ainda mais potentes que a angiotensina II. Até agora, não têm usos clínicos, e os antagonistas da endotelina foram liberados apenas para uma doença rara – a hipertensão pulmonar primária (pág. 282).



Substâncias vasoconstritoras

- Os principais grupos são as aminas simpatomiméticas (de ação direta e indireta, Cap. 14), certos eicosanoides (especialmente tromboxana A_2 ; Cap. 17), peptídeos (angiotensina II, hormônio antidiurético [ADH] e endotelina; Cap. 19) e um grupo de fármacos variados (p. ex., alcaloides do ergot, Cap. 15).
- Os usos clínicos incluem aplicações locais (p. ex., descongestão nasal, coadministração com anestésicos locais). As aminas simpatomiméticas e o **ADH** são usados no choque circulatório. A **epinefrina** é salvadora no choque anafilático e na parada cardíaca. A **ADH** ou a **terlipressina** (um análogo) têm sido usadas como infusão intravenosa para cessar o sangramento de varizes esofágicas antes da cirurgia, em pacientes com hipertensão portal causada por doença hepática.

Fármacos vasodilatadores

Os vasodilatadores têm papel importante no tratamento de problemas comuns, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e angina de peito, bem como certos distúrbios menos comuns, porém graves, incluindo hipertensão pulmonar e doença de Raynaud.

Vasodilatadores de ação direta

Os alvos sobre os quais estes fármacos agem para relaxar a musculatura lisa vascular incluem os canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana plasmática, os canais do retículo sarcoplasmático (liberação ou recaptação de Ca^{2+}) e as enzimas que determinam a sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{2+} (Fig. 4.10).⁸

Antagonistas do cálcio

Os antagonistas do cálcio do tipo L são discutidos no [Capítulo 21](#). Assim como suas ações no coração, causam vasodilatação arterial generalizada, embora agentes individuais exibam padrões distintos de potência regional. As di-hidropiridinas (p. ex., **nifedipino**) atuam preferencialmente na musculatura lisa, enquanto o **verapamil** atua no coração (efeitos cronotrópico e inotrópico negativos), além de causar vasodilatação; o **diltiazem** apresenta especificidade intermediária. Conseqüentemente, as di-hidropiridinas de ação rápida geralmente produzem taquicardia reflexa, enquanto o verapamil e o diltiazem não o fazem.

Fármacos que ativam canais de potássio

Alguns fármacos (p. ex., **minoxidil** e **diazóxido**) relaxam a musculatura lisa por indução à abertura de canais K_{ATP} (Fig. 22.6). Essa ação hiperpolariza as células e “desliga” os canais de cálcio dependentes de voltagem. Os ativadores dos canais de potássio trabalham pela ação antagonizante da ATP intracelular nestes canais.

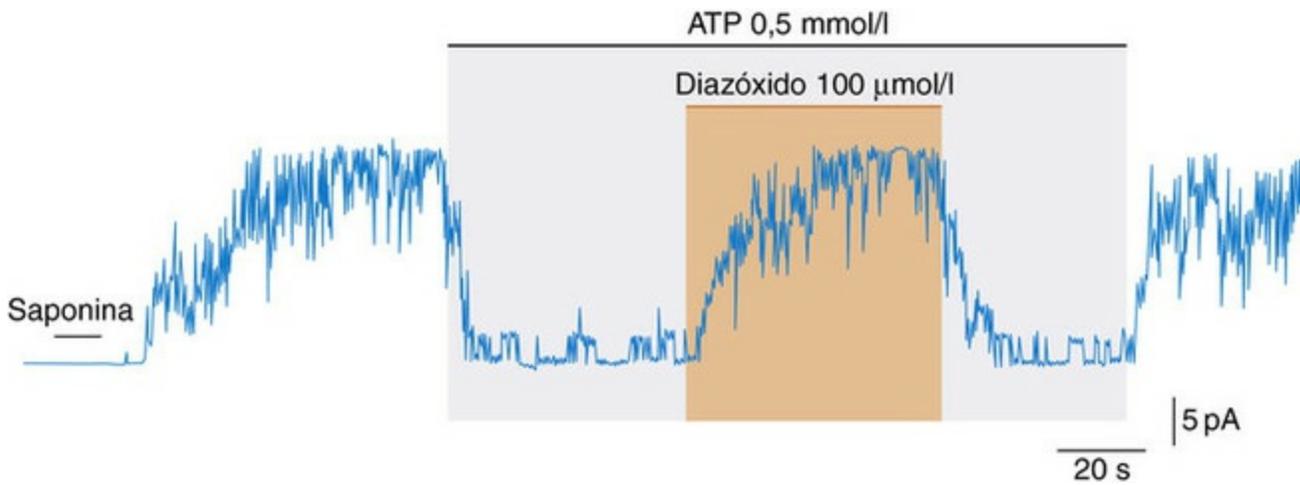


FIG. 22.6 Canais de potássio sensíveis a ATP.

Registro de *patch clamp* (Cap. 3) de uma célula B pancreática secretora de insulina: a saponina permeabilizou a célula, com perda do ATP intracelular, causando abertura dos canais (deflexão para cima) até serem inibidos pelo ATP. A adição de diazóxido, um vasodilatador (que também inibe a secreção de insulina; ver texto) reabre os canais. Na musculatura lisa, isto causa hiperpolarização e relaxamento. (Redesenhado de Dunne et al. 1990 Br J Pharmacol 99, 169.)

O minoxidil (atuando por meio de um metabólito ativo de sulfato) é um vasodilatador especialmente potente e com duração de ação prolongada, usado como fármaco de último recurso no tratamento de hipertensão grave não responsiva a outros fármacos. Causa hirsutismo (de fato, o metabólito ativo é usado como creme tópico para tratar calvície, Cap. 27). Causa acentuada retenção de sal e água, por isso geralmente é prescrito em combinação com um diurético de alça. Causa taquicardia reflexa, a qual pode ser prevenida com o uso de um β -bloqueador. O **nicorandil** (Cap. 21), usado na angina refratária, combina ativação de canais K_{ATP} com atividade doadora de NO. A **levosimendana** combina ativação do canal K_{ATP} com sensibilização do mecanismo contrátil cardíaco ao Ca^{2+} por ligação à troponina (Cap. 21) e é usada na insuficiência cardíaca descompensada (pág. 281).

Fármacos que atuam por meio de nucleotídeos cíclicos

Ativação da ciclase

Muitos fármacos relaxam a musculatura lisa vascular por aumento da concentração celular de GMPc ou AMPc. Por exemplo, o NO, os nitratos e os peptídeos natriuréticos atuam através do GMPc (Caps. 20 e 21); BAY41-2272, uma pirazolopiridina, ativa a guanilil ciclase solúvel por meio de um ponto independente de NO (Cap. 20). Os β_2 -agonistas, a adenosina e a PGI_2 aumentam o AMPc citoplasmático (Cap. 14). A dopamina tem ações mistas, vasodilatadoras e vasoconstritoras. Dilata, seletivamente, os vasos renais, onde aumenta o AMPc por ativação da adenilil ciclase. Quando administrada em infusão intravenosa, a dopamina produz um misto de efeitos cardiovasculares decorrentes de ações agonistas sobre os receptores α e β -adrenérgicos, bem como sobre os receptores de dopamina. A pressão arterial aumenta discretamente, mas os principais efeitos são a vasodilatação na circulação renal e o aumento do débito cardíaco. A dopamina foi amplamente usada em unidades de terapia intensiva em pacientes nos quais parecia

iminente uma insuficiência renal associada à diminuição da perfusão renal; apesar do seu efeito benéfico sobre a hemodinâmica renal, ensaios clínicos demonstraram que não melhora a sobrevida nestas circunstâncias, e este uso está obsoleto. A **nesiritida**, uma forma recombinante do peptídeo natriurético humano do tipo B (BNP) (Cap. 21), foi amplamente utilizada nos Estados Unidos para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada, mas os dados da eficácia não impressionaram (O'Connor *et al.*, 2011).

O **nitroprussiato** (nitroferricianeto) é um potente vasodilatador com discreto efeito fora do sistema vascular, que atua pela liberação de NO (Cap. 20). Diferentemente dos nitratos orgânicos, os quais dilatam preferencialmente os vasos de capacitância e artérias musculares, atua igualmente sobre a musculatura arterial e venosa. Sua utilidade clínica é limitada porque precisa ser dado por via intravenosa. Sofre hidrólise em solução (particularmente quando exposto à luz), com formação de cianeto. A solução intravenosa, portanto, precisa ser preparada recentemente a partir do pó seco e protegida da luz. O nitroprussiato é rapidamente convertido em tiocianato no organismo, sendo sua meia-vida plasmática de apenas alguns minutos, necessitando pois ser administrado em infusão contínua com cuidadosa monitoração para evitar hipotensão. O uso prolongado causa acúmulo de tiocianato e toxicidade (fraqueza, náuseas e inibição da função tireoidiana); conseqüentemente, o nitroprussiato é útil somente para tratamento de curto prazo (geralmente até um máximo de 72 h). É usado em unidades de terapia intensiva para emergências hipertensivas, para produzir hipotensão controlada durante cirurgia e para reduzir o trabalho cardíaco durante disfunção cardíaca reversível, que ocorre depois de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Inibição de fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDEs, do inglês, *phosphodiesterases*; Cap. 3) compreendem pelo menos 14 isoenzimas distintas. Ao lado de outras ações, as metilxantinas (p. ex., **teofilina**) e a **papaverina** são inibidores não seletivos das PDEs. As metilxantinas exercem seus principais efeitos sobre a musculatura lisa brônquica e sobre o SNC e são discutidas nos Capítulos 28 e 48. Além da inibição da PDE, algumas metilxantinas também são antagonistas dos receptores de purinas (Cap. 16). A papaverina, produzida pelos frutos imaturos (cápsulas) da papoula (Cap. 42), é quimicamente aparentada da **morfina**. Sua farmacologia, no entanto, é bastante diferente da morfina, sendo sua principal ação o relaxamento da musculatura lisa. Não se conhece inteiramente seu mecanismo de ação, que parece envolver uma combinação de inibição de PDE com bloqueio de canais de cálcio. Os inibidores seletivos da PDE tipo III (p. ex., **milrinona**) aumentam o AMPc no músculo cardíaco. Apresenta efeito inotrópico positivo mas, apesar da melhora hemodinâmica em curto prazo, aumentam a mortalidade na insuficiência cardíaca, possivelmente por causar arritmias. O **dipirid**, além de aumentar as ações da adenosina (Cap. 16), causa também vasodilatação por inibição de fosfodiesterase. É usado para prevenir acidente vascular cerebral, mas pode provocar angina. Os inibidores seletivos da PDE tipo V (p. ex., **sildenafil**) inibem a degradação do GMPc. A ereção peniana é causada pelos nervos nitrérgicos da pelve. Estes liberam NO (Cap. 20), que ativa a guanilil ciclase

na musculatura lisa nos corpos cavernosos. Tomada por via oral cerca de 1 hora antes da estimulação sexual, a sildenafil aumenta a ereção peniana, potencializando esta via. O fármaco revolucionou o tratamento da disfunção erétil (Cap. 35) e tem potencial terapêutico em outras situações, incluindo hipertensão pulmonar (ver quadro clínico, pág. 282) através da potencialização do NO.



Vasodilatadores

- Os vasodilatadores atuam:
 - aumentando o fluxo sanguíneo tecidual local
 - reduzindo a pressão arterial
 - reduzindo a pressão venosa central.
- O efeito final é redução da pré-carga (redução da pressão de enchimento) e pós-carga (redução da resistência vascular) cardíacas, reduzindo assim, o trabalho cardíaco.
- Os principais usos são:
 - terapia anti-hipertensiva (p. ex., antagonistas AT_1 , antagonistas do cálcio e antagonistas α_1 -adrenérgicos)
 - tratamento/profilaxia de angina (p. ex., antagonistas do cálcio, nitratos)
 - tratamento de insuficiência cardíaca (p. ex., inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas AT_1)
 - tratamento de disfunção erétil.

Vasodilatadores com mecanismos de ação desconhecidos

Hidralazina

A hidralazina atua principalmente sobre artérias e arteríolas, causando queda de pressão arterial acompanhada por taquicardia reflexa e aumento do débito cardíaco. Interfere com a ação do trifosfato de inositol sobre a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Seu uso clínico original foi na hipertensão e ainda é usada para tratamento de curto prazo de hipertensão grave na gravidez, mas pode causar um distúrbio imunológico que se assemelha ao lúpus eritematoso sistêmico,⁹ de modo que, na atualidade, em geral dá-se preferência a outros agentes para o tratamento de longo prazo da hipertensão. Tem lugar no tratamento de insuficiência cardíaca em pacientes de origem africana, em combinação com um nitrato orgânico de ação prolongada (ver quadro clínico, pág. 281).

Etanol

O etanol (Cap. 49) dilata vasos cutâneos, causando o familiar rubor da pessoa alcoolizada. Alguns anestésicos gerais (p. ex., **propofol**) causam vasodilatação como efeito indesejável (Cap. 41).

Vasodilatadores de ação indireta

Os dois principais grupos de fármacos vasodilatadores de ação indireta são inibidores dos principais sistemas vasoconstritores, como o sistema nervoso simpático (Cap. 14 para uma discussão dos fármacos que interferem na neurotransmissão simpática) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Acredita-se que o controle central da vasoconstrição mediada pelo simpático envolva os receptores α_2 -adrenérgicos e outra classe de receptores, denominados *receptores de imidazolina I₁*, presentes no tronco encefálico, na parte rostral anterolateral do bulbo. A **clonidina** (agonista do receptor α_2 -adrenérgico, agora amplamente obsoleto como fármaco anti-hipertensivo) e a **moxonidina**, agonista do receptor I₁, diminuem a pressão sanguínea através da redução da atividade simpática no sistema nervoso central. Além disto, muitos vasodilatadores (p. ex., acetilcolina, bradicinina, substância P) exercem alguns ou todos os seus efeitos por estimulação da biossíntese de prostaglandinas vasodilatadoras ou de NO (ou de ambos) pelo endotélio vascular (ver anteriormente e Cap. 20), causando, assim, antagonismo funcional do tônus constritor promovido pelos nervos simpáticos e pela angiotensina II.

Muitos fármacos úteis atuam por meio do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA – ver Tabela 22.4 para um resumo de antagonistas seletivos), que pode ser inibido em vários pontos:

Tabela 22.4

Resumo dos fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona

Classe	Fármaco ^a	Farmacocinética	Efeitos adversos ^b	Usos	Observações
Inibidores de ECA	Captopril	Ação curta $t_{1/2} \sim 2$ h Doses 2-3 vezes por dia	Tosse Hipotensão Proteinúria Distúrbios do paladar	Hipertensão Insuficiência cardíaca Após IM	Os IECAs são depurados principalmente por eliminação renal
	Enalapril	Pró-fármaco – o metabólito ativo é o enalaprilate $t_{1/2} \sim 11$ h Doses 1-2 vezes por dia	Tosse Hipotensão Comprometimento renal reversível (em pacientes com estenose da artéria renal)	Como o captopril	Lisinopril, perindopril, ramipril, trandalopril são semelhantes Alguns estão aprovados para outros usos (p. ex., AVC, hipertrofia ventricular esquerda)
Bloqueadores de receptores de angiotensina	Valsartana	$t_{1/2} \sim 6$ h	Hipotensão Dano renal reversível (em pacientes com	Hipertensão Insuficiência cardíaca	Os BRAs são depurados por metabolismo

(BRAs)			estenose da artéria renal)		hepático
	Losartana	Metabólito de ação prolongada $t_{1/2} \sim 8$ h	Como a valsartana	Como a valsartana Nefropatia diabética	Airbesartana é similar, com $t_{1/2} \sim 10-15$ h
	Candesartana	$t_{1/2}$ 5-10 h Ação prolongada, pois o complexo com o receptor é estável	Como a valsartana	Como a valsartana	Administrado na forma de pró-fármaco éster (candesartana cilexetil)
Inibidor da renina	Alisquireno	Baixa biodisponibilidade oral $t_{1/2}$ 24 h	Como a valsartana, e diarreia	Hipertensão essencial	Contraindicado em pacientes com doença renal, diabetes
Antagonistas da aldosterona	Eplerenona	$t_{1/2}$ 3-5 h	Como a valsartana, especialmente hipercalemia Náuseas, diarreia	Insuficiência cardíaca após IM	
	Espironolactona	Pró-fármaco convertido em canrenona, que possui $t_{1/2} \sim 24$ h	Como a eplerenona, e efeitos estrogênicos (ginecomastia, irregularidades menstruais, disfunção erétil)	Hiperaldosteronismo primário Insuficiência cardíaca Edema e ascite (p. ex., na cirrose hepática)	

^aTodos os fármacos listados são ativos por via oral.

^bOs efeitos adversos comuns a todos esses fármacos incluem hipercalemia (especialmente em pacientes com função renal comprometida) e teratogênese. AVC, acidente vascular cerebral; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; IM, infarto do miocárdio.

- liberação de renina: os bloqueadores β -adrenérgicos inibem a liberação de renina (embora suas outras ações possam acarretar pequeno aumento da resistência vascular periférica);
- atividade da renina: inibidores da renina inibem a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I;
- ECA: inibidores da ECA (IECAs, ver adiante) bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II;
- receptores tipo 1 da angiotensina II (AT_1): antagonistas dos receptores AT_1 (ver adiante);
- receptores da aldosterona: antagonistas dos receptores da aldosterona (ver adiante).

Inibidores de renina

O **aliskireno**, um inibidor da renina, não peptídico, ativo por via oral, foi desenvolvido e registrado como fármaco anti-hipertensivo. É um triunfo do desenho de fármacos e diminui a pressão sanguínea, mas não tem obtido sucesso clinicamente, com efeitos adversos que incluem diarreia (comum), insuficiência renal aguda e, raramente, angioedema e reações alérgicas graves.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

O primeiro IECA a ser comercializado foi o **captopril** (Fig. 22.7), um dos primeiros exemplos de projeto de fármaco bem-sucedido baseado no conhecimento químico da molécula-alvo. Verificou-se também que vários peptídeos pequenos eram inibidores fracos da enzima.¹⁰ O captopril foi elaborado para combinar as propriedades estéricas de tais antagonistas peptídicos em uma molécula não peptídica, que era ativa quando dada por via oral. Apresenta uma meia-vida plasmática curta (cerca de 2 h) e deve ser administrado duas a três vezes ao dia. Muitos dos inibidores da ECA desenvolvidos subsequentemente (Tabela 22.4), que são amplamente usados na clínica, têm uma duração de ação mais longa e são administrados uma vez ao dia.

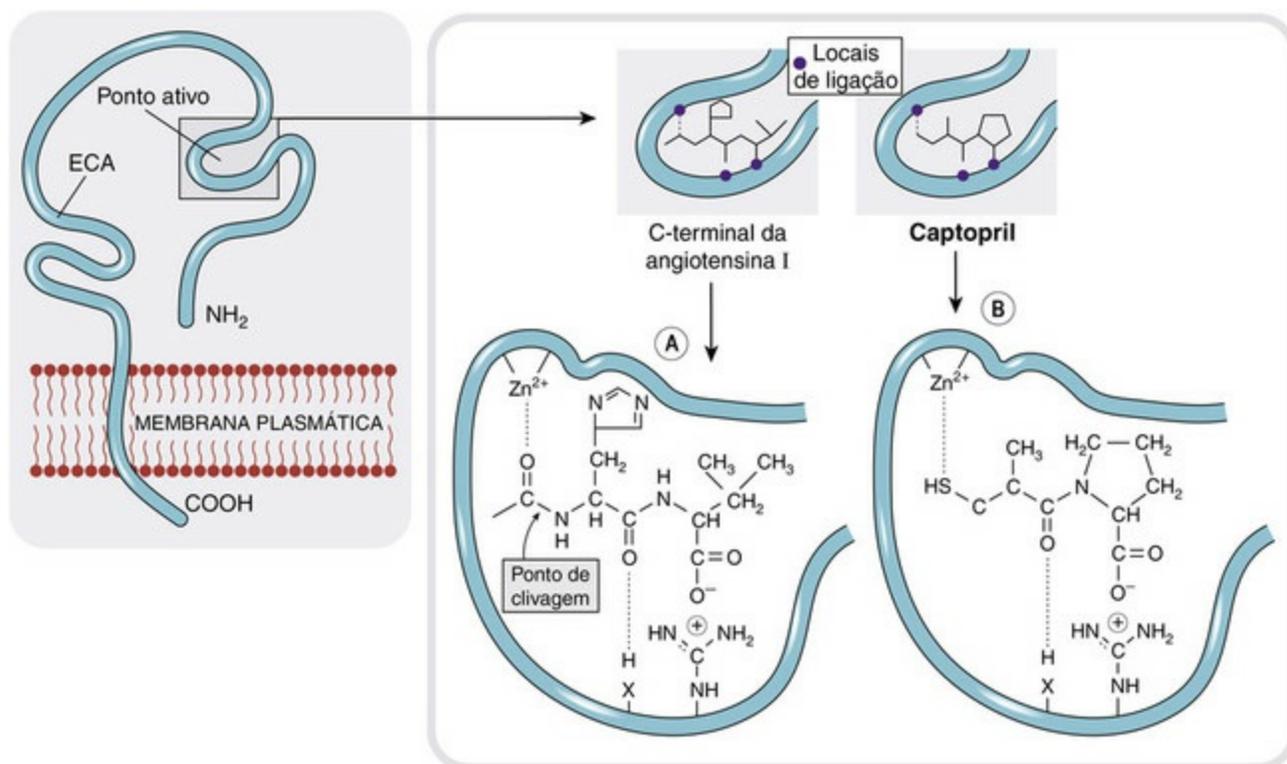


FIG. 22.7 O ponto ativo da enzima conversora de angiotensina.

[A] Ligação da angiotensina I. [B] Ligação do inibidor captopril, que é um análogo do dipeptídeo terminal da angiotensina I.

Efeitos farmacológicos

Os inibidores da ECA causam apenas uma pequena queda da pressão arterial em indivíduos saudáveis que estejam consumindo a quantidade de sal contida em uma dieta ocidental normal, porém uma queda muito maior nos hipertensos, particularmente naqueles em que a secreção de renina esteja aumentada (p. ex., nos pacientes que recebem diuréticos). Os IECA afetam os vasos de capacitância e de resistência e reduzem a carga cardíaca, bem como a pressão arterial. Atuam, preferencialmente, sobre os leitos vasculares sensíveis à angiotensina, que incluem os rins, o coração e o cérebro. Essa seletividade pode ser importante para sustentar a perfusão adequada desses órgãos vitais em face da redução da pressão de perfusão. A estenose crítica da artéria renal¹¹ é

uma exceção, caso em que a inibição da ECA acarreta queda da taxa de filtração glomerular (ver adiante).

Os usos clínicos dos inibidores da ECA estão resumidos no quadro clínico.



Usos clínicos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina

- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca.
- No pós-infarto do miocárdio (especialmente quando houver disfunção ventricular).
- Em indivíduos com alto risco de cardiopatia isquêmica.
- Nefropatia diabética.
- Insuficiência renal crônica para prevenir a progressão.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos ([Tabela 22.4](#)) diretamente relacionados com a inibição da ECA são comuns a todos os fármacos dessa classe. Entre eles está a hipotensão, especialmente após a primeira dose e especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca que tenham sido tratados com diuréticos de alça, nos quais o sistema renina-angiotensina está altamente ativado. O efeito adverso persistente mais comum é a tosse seca, possivelmente decorrente de acúmulo de bradicinina ([Cap. 17](#)). O acúmulo de cininas pode também explicar, em parte, o aparecimento de *angioedema* (edema doloroso em tecidos que pode ser letal se envolver as vias aéreas). O tratamento de pacientes com estenose bilateral grave da artéria renal com inibidores da ECA acarreta desenvolvimento de insuficiência renal. Esse efeito é previsível, porque a filtração glomerular é mantida em nível normal, contra a baixa pressão arteriolar aferente ocasionada pela angiotensina II, que causa constrição seletiva das arteríolas *eferentes*; a hipercalemia pode ser grave, em razão da redução da secreção da aldosterona. Tal insuficiência renal é reversível, uma vez reconhecida prontamente e suspenso o tratamento com o inibidor da ECA.

Antagonistas do receptor de angiotensina II

A **losartana**, a **candesartana**, a **valsartana** e a **irbesartana** (as chamadas sartanas) são antagonistas não peptídicos dos receptores AT_1 (denominados bloqueadores de receptores [AT_1] de angiotensina, BRAs), ativos por via oral. Os BRAs diferem farmacologicamente dos IECAs ([Fig. 22.8](#)), mas parecem comportar-se superficialmente de maneira semelhante a estes, com a exceção de não causarem tosse – o que é compatível com a explicação da “acumulação de bradicinina” deste efeito colateral, comentada anteriormente; contudo, os inibidores da ECA têm uma base de evidência mais robusta que os BRAs, reduzindo a morbidade e mortalidade cardiovascular na hipertensão (incluindo o AVC) comparando com o placebo. Por razões éticas e históricas

não estão disponíveis dados de estudos controlados com placebo para BRAs, que foram introduzidos depois de estar disponível evidência incontroversa da eficácia de outras classes de fármacos. A situação ficou ainda mais nublada com a evidência de dados de ensaios clínicos fabricados em vários estudos do valsartan, e o júri ainda não se pronunciou.

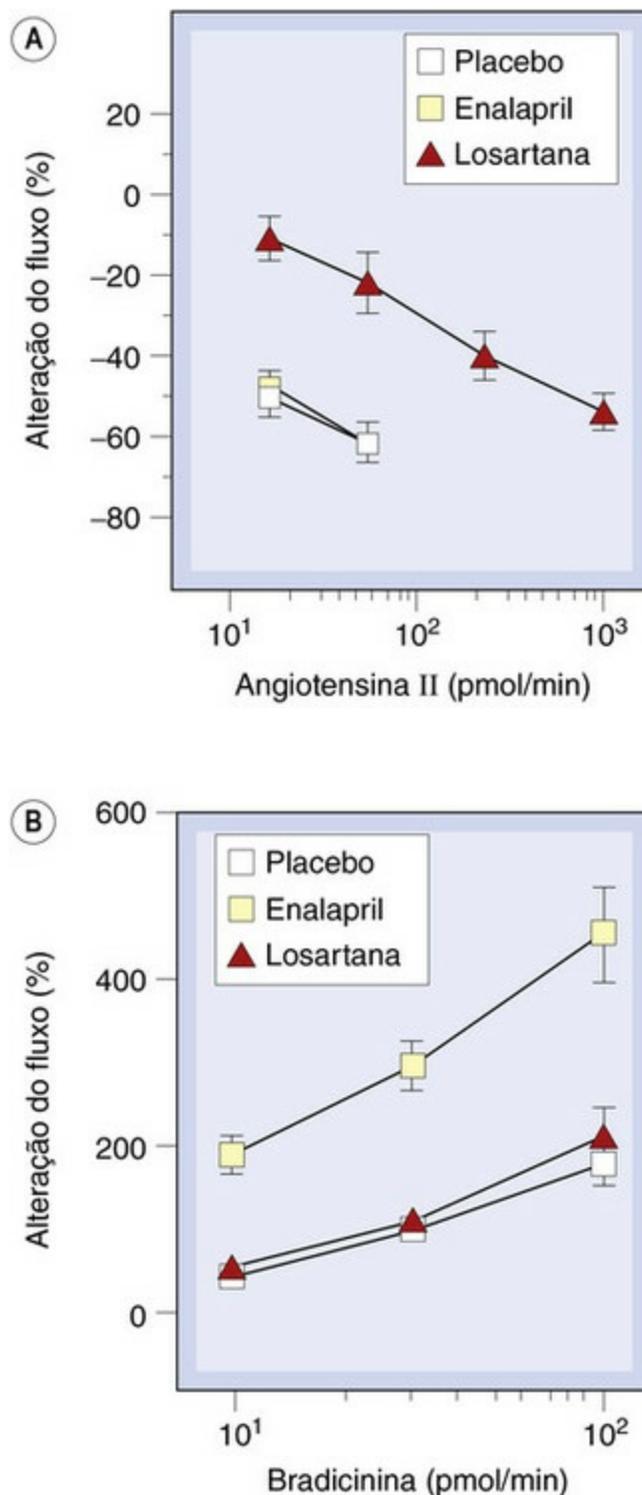


FIG. 22.8 Comparação dos efeitos da inibição da enzima conversora de angiotensina e do bloqueio do receptor da angiotensina na vasculatura do antebraço humano.

[A] Efeito da infusão de angiotensina II na artéria braquial sobre o fluxo sanguíneo do antebraço após administração oral de placebo, enalapril (10 mg) ou losartana (100 mg). **[B]** Efeito da infusão de bradicinin na artéria braquial, como em **[A]**. (De Cockcroft JR et al. 1993 J Cardiovasc Pharmacol 22, 579-584.)

A ECA não é a única enzima capaz de formar angiotensina II, pois a *quimase* (que não é inibida pelos inibidores da ECA) fornece uma via alternativa. Não se sabe se as vias alternativas da formação de angiotensina II são importantes *in vivo*, mas, se assim for, então os BRAs poderiam ser mais eficazes que os inibidores da ECA em tais situações. Não se sabe se quaisquer dos efeitos benéficos dos inibidores da ECA são mediados por bradicinin/NO, de modo que não é aconselhável supor que os BRAs compartilhem,

necessariamente, de todas as propriedades terapêuticas dos inibidores da ECA. No entanto, há considerável sobreposição nas indicações clínicas para os BRAs e os inibidores da ECA ([Tabela 22.4](#)).

Usos clínicos dos fármacos vasoativos

Está além do âmbito deste livro fornecer um relato detalhado dos usos clínicos dos fármacos vasoativos, mas é útil considerar brevemente o tratamento de certos distúrbios importantes, notadamente:

- hipertensão sistêmica;
- insuficiência cardíaca;
- choque;
- doença vascular periférica;
- doença de Raynaud;
- hipertensão pulmonar.

Hipertensão sistêmica

A hipertensão sistêmica é um distúrbio comum que, se não for tratado com eficiência, aumenta o risco de trombose coronariana, AVCs e insuficiência renal. Até cerca de 1950 não havia tratamento eficaz, e o desenvolvimento de anti-hipertensivo saudável tem sido uma história de grande sucesso terapêutico. A pressão sanguínea sistêmica é um excelente “marcador substituto” para o aumento do risco cardiovascular, no sentido de que há boas evidências, obtidas em testes aleatórios (randomizados) controlados, de que os fármacos anti-hipertensivos comuns (diuréticos, IECAs, antagonistas do cálcio), combinados com o estilo de vida, não somente prolongam a vida e reduzem a pressão sanguínea como também reduzem o risco adicional de eventos cardíacos e derrames associados com a pressão sanguínea elevada.

As causas corrigíveis de hipertensão incluem feocromo-citoma,¹² tumores secretores de esteroides do córtex da suprarrenal e estreitamento (coarctação) da aorta, mas a maioria dos casos não envolve causa óbvia e se agrupa como *hipertensão essencial* (assim chamada porque, originalmente, se pensava, se bem que incorretamente, que a elevação da pressão arterial fosse “essencial” para manter a perfusão adequada dos tecidos). O aumento do débito cardíaco pode ser uma característica precoce, mas, quando é estabelecida a hipertensão essencial (comumente na meia-idade), geralmente há aumento da resistência periférica e o débito cardíaco é normal. O controle da pressão arterial está intimamente relacionado com os rins, conforme demonstrado em indivíduos que precisam de transplante renal: a hipertensão “acompanha” o rim de um doador hipertenso, e doar um rim de um normotenso para um hipertenso corrige a hipertensão no receptor (ver também [Cap. 29](#)). A pressão arterial persistentemente elevada leva a hipertrofia do ventrículo esquerdo e remodelação das artérias de resistência, com estreitamento da luz, e predispõe para a aterosclerose em artérias de condução maiores.



Tipos de vasodilatadores

Vasodilatadores de ação direta

- Antagonistas do cálcio (p. ex., **nifedipino**, **diltiazem**, **verapamil**): bloqueiam a entrada de Ca^{2+} em resposta à despolarização. Os efeitos adversos comuns incluem edema pré-tibial e (especialmente com o verapamil) constipação.
 - Ativadores dos canais K_{ATP} (p. ex., **minoxidil**): abrem os canais de potássio da membrana, causando hiperpolarização. São comuns o edema pré-tibial e o aumento de pelos corporais.
 - Fármacos que aumentam as concentrações de nucleotídeos cíclicos citoplasmáticos:
 - aumentando a atividade da adenilil ciclase, por exemplo, a prostaciclina (**epoprostenol**), agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, adenosina
 - aumentando a atividade da adenilil ciclase: nitratos (p. ex., **trinitrato de glicerila**, **nitroprussiato**)
 - inibindo a atividade de fosfodiesterases (p. ex., **sildenafil**).

Vasodilatadores de ação indireta

- Fármacos que interferem na divisão simpática do sistema nervoso (p. ex., antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos). A hipotensão postural é um efeito adverso comum.
 - Fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina:
 - inibidores da renina (p. ex., **alisquireno**)
 - inibidores da enzima conversora da angiotensina (p. ex., **ramipril**); tosse seca pode ser problemática
 - antagonistas dos receptores AT_1 (p. ex., **losartana**).
 - Fármacos ou mediadores que estimulam a liberação endotelial de NO (p. ex., acetilcolina, bradicinina).
 - Fármacos que bloqueiam o sistema das endotelinas:
 - síntese de endotelinas (p. ex., **fosforamidona**)
 - antagonistas do receptor das endotelinas (p. ex., **bosentana**).

Vasodilatadores de mecanismo incerto

- Fármacos variados, incluindo álcool, **propofol** (Cap. 41) e **hidralazina**.



Usos clínicos dos antagonistas dos receptores subtipo 1 da angiotensina II (sartanas)

Os antagonistas de AT_1 são extremamente bem tolerados. Seus usos incluem os seguintes:

- Hipertensão, especialmente em:
 - pacientes jovens (que têm atividade de renina mais alta que os mais idosos)
 - pacientes diabéticos
 - hipertensão complicada por hipertrofia ventricular esquerda.
- Insuficiência cardíaca
- Nefropatia diabética.

A **Figura 22.9** resume os mecanismos fisiológicos que controlam a pressão arterial e mostra pontos de ação dos anti-hipertensivos, notadamente a divisão simpática do sistema nervoso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e mediadores derivados do endotélio. A remodelação das artérias de resistência em resposta à elevação da pressão reduz a proporção entre o diâmetro da luz e a espessura da parede, e aumenta a resistência vascular periférica. O papel dos fatores de crescimento celulares (inclusive a angiotensina II) e inibidores do crescimento (p. ex., NO) na evolução dessas alterações estruturais é de grande interesse para os biólogos vasculares e tem importância potencial para IECAs e os BRAs.

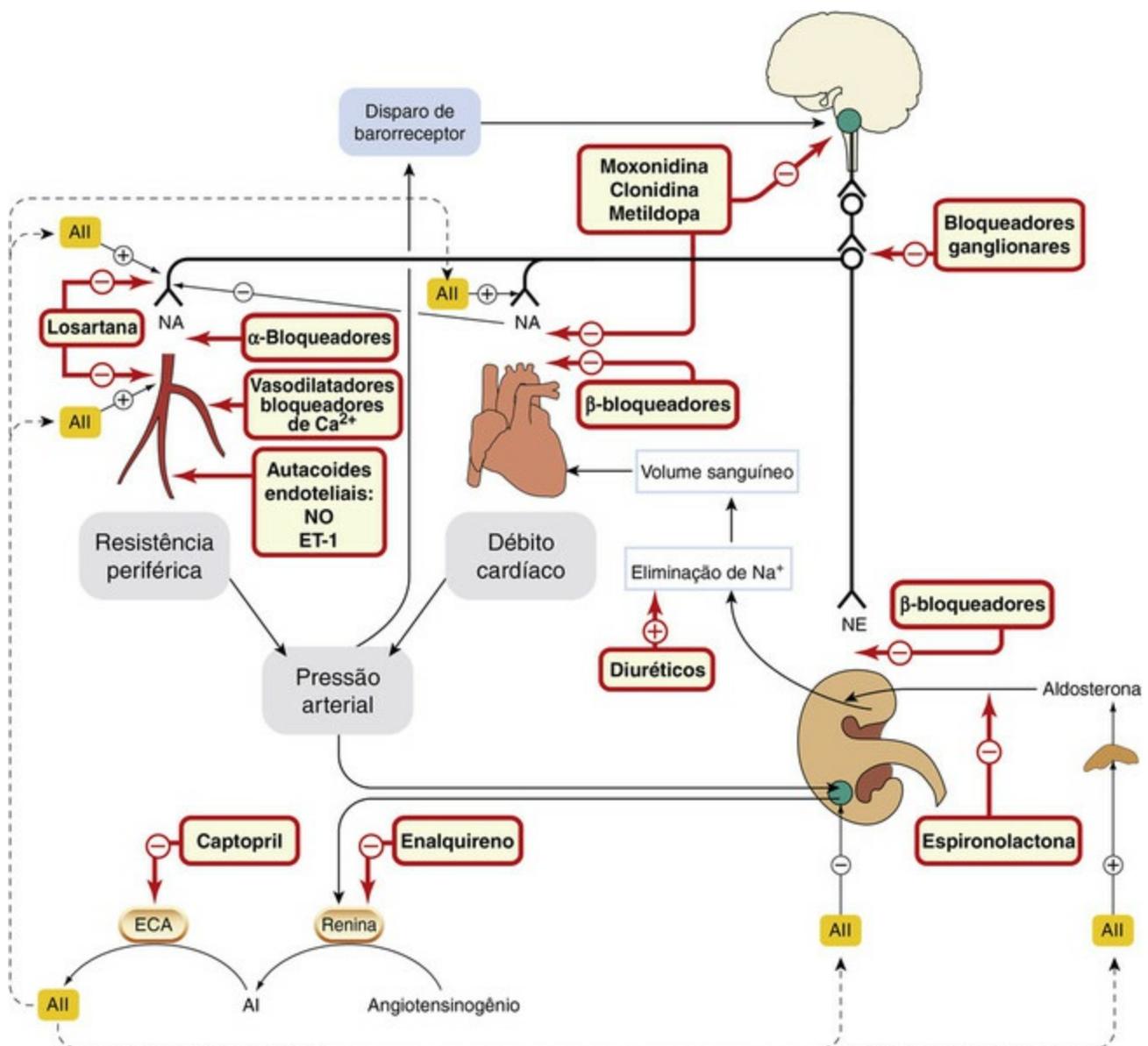


FIG. 22.9 Principais mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial (linhas pretas) e os locais de ação dos anti-hipertensivos (quadros sombreados + linhas em vermelho). ECA, enzima conversora de angiotensina; AI, angiotensina I; AII, angiotensina II; ET-1, endotelina-1; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico.

O prognóstico de pacientes com hipertensão é significativamente melhorado pela redução da pressão arterial. Controlar a hipertensão (que é assintomática) sem produzir

efeitos colaterais inaceitáveis, portanto, é uma necessidade clínica importante, que, em geral, é bem atendida pelos fármacos modernos. O tratamento envolve medidas não farmacológicas (p. ex., aumento dos exercícios, redução do sal da dieta e das gorduras saturadas com aumento de frutas e fibras, redução do peso e do consumo de álcool) seguidas pela introdução gradual de fármacos, iniciando com aqueles que tenham benefício comprovado e que tenham a menor probabilidade de produzir efeitos colaterais. Alguns dos fármacos usados para reduzir a pressão arterial nos primeiros tempos da terapia anti-hipertensiva, incluindo *bloqueadores ganglionares*, *bloqueadores de neurônios adrenérgicos* e **reserpina** (Cap. 14), produziam um conjunto temível de efeitos adversos e agora estão obsoletos. Os esquemas preferidos mudaram progressivamente à medida que fármacos mais bem tolerados se tornaram disponíveis. A estratégia recomendada pelas orientações da Sociedade Britânica de Hipertensão é iniciar o tratamento com um IECA ou um BRA em pacientes que provavelmente tenham a renina plasmática normal ou aumentada (p. ex., pessoas mais jovens e brancas) e com um diurético tiazídico ou um antagonista do cálcio nos mais idosos e em pessoas de origem africana (que têm mais probabilidade de apresentar renina plasmática baixa). Se o alvo de pressão arterial não for atingido, mas o fármaco for bem tolerado, então poderá ser acrescentado um fármaco de outro grupo. A boa prática determina não aumentar a dose de qualquer fármaco excessivamente, pois isto costuma causar efeitos adversos e ativar mecanismos de controle homeostático (p. ex., liberação de renina por um diurético) que limitam a eficácia.

Os β -bloqueadores são menos bem tolerados que os IECAs ou BRAs, e as evidências que sustentam seu uso de rotina são menos fortes do que para outras classes de anti-hipertensivos. São úteis para hipertensos com alguma indicação adicional para um bloqueio β , como angina ou insuficiência cardíaca.

Muitas vezes, é necessário o acréscimo de um terceiro ou quarto fármaco (p. ex., combinação BRA/diurético ou BRA/antagonista do cálcio). Nessa situação, um antagonista α_1 -adrenérgico de ação prolongada (Cap. 14) como a **doxazosina** é uma opção. Adicionalmente, os agonistas α_1 melhoram os sintomas da hiperplasia prostática (também conhecida como hipertrofia benigna da próstata) (Caps. 14 e 29), que é comum em homens mais velhos, embora à custa de alguma hipotensão postural que é o principal efeito indesejado desses agentes. A doxazosina é usada uma vez ao dia e tem efeito discreto, mas teoricamente desejável, sobre os lipídeos plasmáticos (reduzindo a proporção de lipoproteínas de baixa para as de alta densidade; Cap. 23). A **espironolactona** (antagonista competitivo da aldosterona; Cap. 32) tem representado, de certo modo, um ressurgimento no tratamento de hipertensão grave. É preciso monitorar cuidadosamente a concentração plasmática de K^+ , porque a espironolactona inibe a eliminação urinária de K^+ bem como causa efeitos adversos relacionados aos estrógenos, mas geralmente é bem tolerada em doses baixas. Atualmente a **metildopa** é usada principalmente para hipertensão durante a gravidez, em razão da falta de efeitos adversos documentados sobre o bebê (ao contrário dos IECAs, os BRAs e os β -bloqueadores padrão, que estão contraindicados durante a gravidez). Na atualidade, a **clonidina** (agonista α_2 de ação central) raramente é usada. A **moxonidina** (agonista de

receptores I_1 de imidazolinas de ação central, que causa menos sonolência que os agonistas α_2) está aprovada para emprego na hipertensão leve ou moderada, mas há poucas evidências de ensaios clínicos para respaldar seu uso. O **minoxidil**, combinado com um diurético e um β -bloqueador, algumas vezes tem efeito onde outros fármacos falharam na hipertensão grave resistente a outros agentes. O **fenoldopam**, um agonista seletivo do receptor D_1 da dopamina, está aprovado nos Estados Unidos para o tratamento hospitalar de hipertensão grave por tempo limitado. Seu efeito tem magnitude semelhante à do nitroprussiato intravenoso, mas não possui a toxicidade associada ao tiocianato e tem início e término de ação mais lento.

Os anti-hipertensivos de uso comum e seus principais efeitos adversos estão resumidos na [Tabela 22.5](#).

Tabela 22.5

Anti-hipertensivos usuais e seus efeitos adversos

Fármaco	Efeitos adversos ^a		
	Hipotensão postural	Impotência	Outros
Tiazida (p. ex., bendroflumetiazida) e diuréticos relacionados (p. ex., clortalidona)	±	++	Frequência urinária, gota, intolerância à glicose, hipocalemia, hiponatremia
Inibidores da ECA (p. ex., enalapril)	±	-	Tosse, hipotensão na primeira dose, teratogenicidade, disfunção renal reversível (na presença de estenose bilateral da artéria renal)
Antagonistas AT_1 (p. ex., losartana)	-	-	Teratogenicidade, disfunção renal reversível (na presença de estenose bilateral da artéria renal)
Antagonistas do Ca^{2+} (p. ex., nifedipino)	-	±	Edema de tornozelo
Antagonistas β -adrenérgicos (p. ex., metoprolol)	-	+	Broncoespasmo, cansaço, mãos/pés frios, bradicardia
Antagonistas α_1 -adrenérgicos (p. ex., doxazosina)	++	-	Hipotensão na primeira dose

^a± indica que o efeito adverso ocorre apenas em circunstâncias especiais (p. ex., a hipotensão postural ocorre com um diurético tiazídico somente se o paciente estiver desidratado por alguma outra razão, se estiver usando algum fármaco adicional ou se sofre de algum distúrbio adicional).

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas de falta de ar e/ou fadiga, em geral com sinais de sobrecarga de líquido (edema, estertores durante ausculta do tórax). A anormalidade subjacente fisiológica (ver também [Cap. 21](#)) é um débito cardíaco inadequado para satisfazer as demandas metabólicas do organismo, de início durante o exercício, mas, com o progresso da síndrome, também em repouso. Pode ser causada por doença do próprio miocárdio (mais comumente em consequência de

doença da artéria coronária mas também de outras patologias incluindo fármacos cardiotoxicos como a **doxorrubicina** – Cap. 56 – ou o **trastuzumab** – Cap. 59) ou por fatores circulatórios, como sobrecarga de volume (p. ex., regurgitação valvar ou *shunts* arteriovenosos causados por defeitos congênitos) ou sobrecarga de pressão (p. ex., valvas estenosadas – ou seja, estreitadas –, hipertensão arterial ou pulmonar). Algumas dessas causas subjacentes podem ser corrigidas cirurgicamente, e em algumas, a doença subjacente (p. ex., hipertireoidismo; Cap. 34) ou um fator agravante como anemia (Cap. 25) ou fibrilação atrial (Cap. 21) podem ser tratados com medicamentos. Nosso foco aqui são os fármacos usados para tratar insuficiência cardíaca, por si só, independentemente da causa subjacente.

Quando o débito cardíaco é insuficiente para satisfazer a demanda metabólica, ocorre aumento do volume de líquido, em parte porque o aumento da pressão venosa causa aumento da formação de líquido tecidual, e em parte porque a redução do fluxo sanguíneo renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando retenção de Na^+ e água. Independentemente da causa, o panorama para adultos com insuficiência cardíaca não é bom: 50% daqueles com o grau mais intenso morrem em 6 meses, e aqueles com doença “leve/moderada”, 50% morrem em 5 anos. As medidas não medicamentosas, incluindo restrição de sal na dieta e treinamento de exercício em pacientes moderadamente afetados,¹³ são importantes, mas os medicamentos são necessários para melhorar os sintomas de edema, cansaço e falta de ar, e para melhorar o prognóstico.

A Figura 22.10 mostra um diagrama simplificado da sequência de eventos. Um tema comum é que vários dos *feedbacks* ativados são “contrarregulatórios” – ou seja, tornam a situação pior, não melhor. Isto ocorre porque o organismo deixa de distinguir entre o estado hemodinâmico da insuficiência cardíaca e o da hemorragia, onde seria apropriada a liberação de vasoconstritores, como a angiotensina II e o ADH.¹⁴ Os IECAs e BRAs, os β -bloqueadores e os inibidores de receptores da aldosterona interrompem estes mecanismos neuro-hormonais contrarregulatórios e demonstraram prolongar a vida na insuficiência cardíaca, embora o prognóstico continue ruim, a despeito de uma conduta ótima.

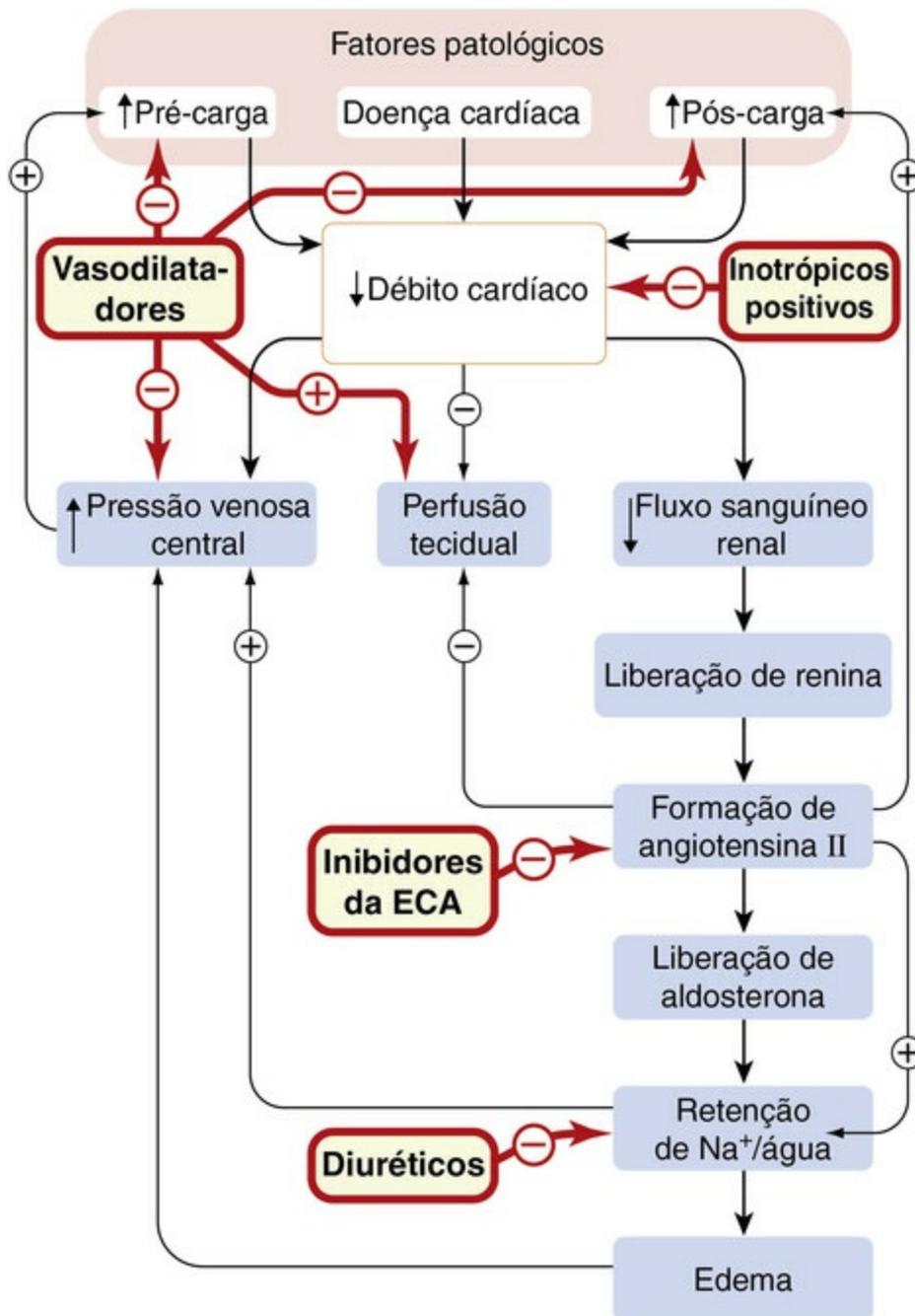


FIG. 22.10 Esquema simplificado mostrando a patogênese da insuficiência cardíaca e os pontos de ação de alguns dos fármacos usados em seu tratamento.

Os sintomas de insuficiência cardíaca são produzidos por redução da perfusão tecidual, edema e aumento da pressão venosa central. ECA, enzima conversora de angiotensina.

Os fármacos usados na insuficiência cardíaca atuam de vários modos complementares, com os seguintes efeitos.

Aumento da natriurese

Os diuréticos, especialmente os de alça (Cap. 29), são importantes para aumentar a eliminação de sal e água, especialmente se houver edema pulmonar. Na insuficiência cardíaca crônica, os fármacos que demonstram melhorar a sobrevivência foram todos estudados em pacientes tratados com diuréticos.

Inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Este sistema permanece inadequadamente ativado em pacientes com insuficiência

cardíaca, especialmente quando tratados com diuréticos. Os β -bloqueadores inibem a secreção de renina e são usados em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca crônica (ver quadro clínico, pág. 281). Os IECAs bloqueiam a formação de angiotensina II e os BRAs inibem sua ação, reduzindo assim a resistência vascular, melhorando a perfusão tecidual e reduzindo a pós-carga cardíaca. Causam também natriurese, por inibição da secreção de aldosterona e redução do efeito estimulante direto da angiotensina II sobre a reabsorção de Na^+ e HCO_3^- na porção inicial do túbulo contorcido proximal. O mais importante de tudo é que prolongam a vida.

▼ As diferenças na farmacologia dos inibidores da ECA e dos BRAs levaram à hipótese de que a coadministração desses fármacos (“duplo bloqueio”) poderia conferir mais benefícios do que o aumento da dose de qualquer um deles administrados como agente único. No entanto, dois grandes estudos controlados e randomizados, comparando a monoterapia com IECA ou BRA com a terapia combinada, mostraram que o tratamento combinado produz mais sintomas atribuídos à hipotensão, e nenhum benefício na sobrevivência de pacientes com infarto agudo do miocárdio, comparado com a monoterapia (Pfeffer *et al.*, 2003).

A angiotensina II não é o único estímulo para secreção de aldosterona, e, durante o tratamento crônico com IECAs, as concentrações de aldosterona circulante retornam aos valores anteriores ao tratamento (um fenômeno conhecido como “escape da aldosterona”). Isso forneceu embasamento para a combinação de **espironolactona** (um antagonista da aldosterona; Cap. 33) com o tratamento empregando IECA, para reduzir ainda mais a mortalidade. A **eplerenona** é um antagonista da aldosterona com menos efeitos estrógeno-símiles adversos que a espironolactona; mostrou também melhorar a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca quando acrescentada à terapia convencional. Os pacientes com função renal comprometida foram excluídos desses ensaios, sendo importante a cuidadosa monitoração da concentração plasmática de K^+ quando são tratados com um IECA ou BRA em combinação com um antagonista da aldosterona.

Bloqueio de receptores β -adrenérgicos

A insuficiência cardíaca é acompanhada por ativação potencialmente perigosa do sistema nervoso simpático, bem como do sistema renina-angiotensina, fornecendo um embasamento para o uso de β -bloqueadores. A maioria dos médicos mostrou-se muito preocupada com essa estratégia pela ação inotrópica negativa desses fármacos, porém, quando iniciados em doses baixas e aumentados lentamente, o **metoprolol**, o **carvedilol** e o **bisoprolol** melhoram a sobrevida quando acrescentados a tratamento ideal em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca crônica.

Bloqueio de receptores de ADH

O ADH (ver anteriormente e Cap. 33) é liberado na insuficiência cardíaca e pode

contribuir para vasoconstrição indesejada (através de receptores V_{1A}) e hiponatremia (via receptores V_2).¹⁵ Estão disponíveis dois antagonistas não peptídicos do receptor de vasopressina (“vaptanas”) e estão mais em desenvolvimento (Finley *et al.*, 2008). A **conivaptana** é um antagonista V_{1A}/V_2 não seletivo, licenciado para o tratamento da síndrome de secreção inadequada de ADH, e intravenosamente, para o tratamento por curto período de insuficiência cardíaca hipovolêmica (ou euvolêmica). A **tolvaptana** é um antagonista seletivo do receptor V_2 aprovado para o tratamento oral de hiponatremia hipovolêmica (ou euvolêmica) clinicamente significativa. A longo prazo, nenhum dos dois foi capaz de melhorar a sobrevida da insuficiência cardíaca, e atualmente seu possível lugar na terapia é alvo de intensa investigação (Jessup *et al.*, 2009).

Relaxamento da musculatura lisa vascular

O trinitrato de glicerila (Cap. 21) é infundido por via intravenosa para o tratamento da insuficiência cardíaca aguda. Seu efeito venodilatador reduz a pressão venosa, e seus efeitos sobre a complacência arterial e reflexão de onda reduzem o trabalho cardíaco. A combinação de **hidralazina** (para reduzir a pós-carga) com um nitrato orgânico de ação prolongada (para reduzir a pré-carga) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica melhorou a sobrevida em um ensaio controlado aleatório (randomizado) na América do Norte, mas os resultados sugeriram que o benefício se restringia a pacientes de origem africana. Este grupo étnico é geneticamente muito heterogêneo e não se sabe quais outros grupos se beneficiariam de tal tratamento.

Aumentar a força de contração cardíaca

Os glicosídeos cardíacos (Cap. 21) são usados em pacientes com insuficiência cardíaca que também apresentem fibrilação atrial rápida crônica (nos quais melhora a função cardíaca por meio da diminuição da frequência ventricular e, conseqüentemente, do enchimento ventricular, além do benefício da sua ação inotrópica positiva), ou em pacientes que continuam sintomáticos apesar de tratamento com um diurético e um IECA. A **digoxina** não reduz a mortalidade em pacientes insuficientes com ritmo sinusal que estejam de maneira geral sendo tratados de forma ótima, mas realmente melhora os sintomas e reduz a necessidade de internações. Diferentemente, os inibidores de fosfodiesterase (Cap. 21) aumentam o débito cardíaco, mas aumentam a mortalidade na insuficiência cardíaca, provavelmente através de arritmias cardíacas. A **dobutamina** (um agonista β_1 -adrenérgico seletivo; Cap. 21) é usada por via intravenosa quando se necessita de uma resposta rápida em curto prazo, por exemplo, após cirurgia cardíaca.

Choque e estados hipotensivos

O choque é uma emergência médica que se caracteriza por perfusão inadequada de órgãos vitais, geralmente em razão de uma pressão arterial muito baixa. Isto leva ao metabolismo anaeróbico com conseqüente aumento da produção de lactato. A mortalidade é muito alta, mesmo com tratamento ótimo em unidade de terapia intensiva.

O choque pode ser causado por várias agressões, incluindo hemorragia, queimaduras, infecções bacterianas, anafilaxia (Cap. 17) e infarto do miocárdio (Fig. 22.11). O fator comum é a redução do volume sanguíneo circulante efetivo (hipovolemia) causada ou diretamente por sangramento, ou por saída de líquido do plasma para a luz intestinal ou para o líquido extracelular. A resposta fisiológica (homeostática) a esse evento é complexa: vasodilatação em um órgão vital (p. ex., cérebro, coração ou rins) favorece a perfusão daquele órgão, mas à custa de uma redução maior da pressão arterial, que leva à redução da perfusão de outros órgãos. A sobrevida depende do equilíbrio entre vasoconstrição em leitos vasculares não essenciais e vasodilatação nos vitais. A linha divisória entre a resposta fisiológica normal à perda de sangue e o choque clínico é que, no choque, a hipóxia tecidual produz efeitos secundários que mais ampliam do que corrigem o desequilíbrio primário. Portanto, os pacientes com choque estabelecido sofrem vasodilatação profunda e imprópria em órgãos não essenciais, e isto é difícil de corrigir com vasoconstritores. Em oposição ao que se necessita para melhorar a função nesta situação, ocorre liberação de mediadores (p. ex., histamina, 5-hidroxitriptamina, bradicinina, prostaglandinas, citocinas incluindo interleucinas e fator de necrose tumoral, NO e, indubitavelmente, muitas outras substâncias ainda não identificadas) que causam dilatação capilar e perda líquida. Os mediadores que promovem vasodilatação no choque convergem em dois mecanismos principais:



Fármacos usados na insuficiência cardíaca crônica

- Diuréticos de alça, por exemplo, **furosemida** (Cap. 29).
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (p. ex., **ramipril**)
- Antagonistas dos receptores subtipo 1 da angiotensina II (p. ex., **valsartana**, **candesartana**).
- Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (p. ex., **metoprolol**, **bisoprolol**, **carvedilol**), introduzidos em dose baixa em pacientes estáveis.
- Antagonistas dos receptores de aldosterona (p. ex., **espironolactona**, Cap. 29; e **eplerenona**).
- A **digoxina** (Cap. 21), especialmente em insuficiência cardíaca associada a fibrilação atrial rápida estabelecida. Também indicada a pacientes que continuam sintomáticos apesar de um ótimo tratamento.
- Os nitratos orgânicos (p. ex., **mononitrato de isossorbida**) reduzem a pré-carga, e a **hidralazina** reduz a pós-carga. Usados em combinação, prolongam a vida em afro-americanos.

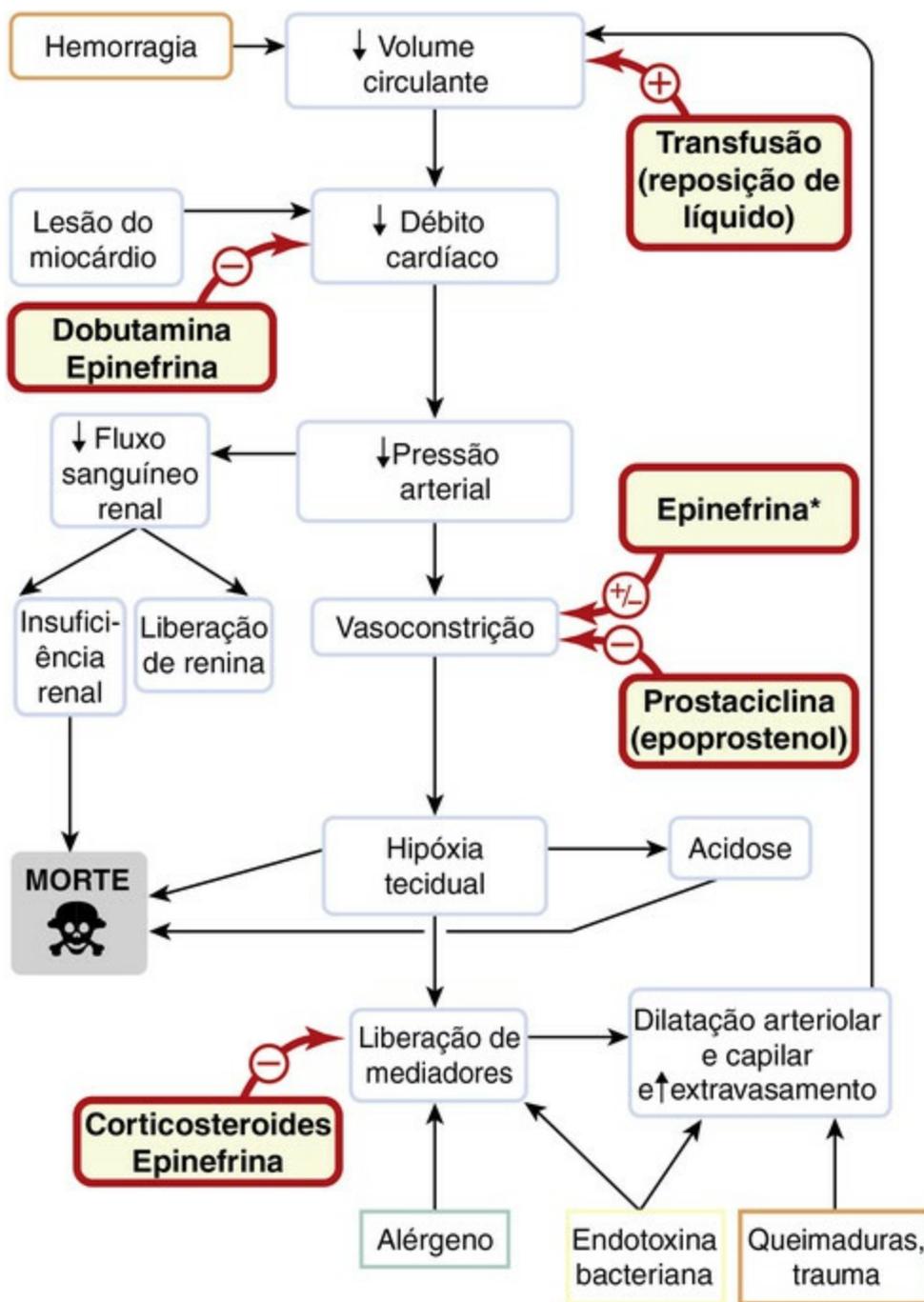


FIG. 22.11 Esquema simplificado mostrando a patogênese do choque hipovolêmico.
*A epinefrina causa vasodilatação em alguns leitos vasculares, e vasoconstrição em outros.

1. Ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP na musculatura lisa vascular por redução do ATP citoplasmático e aumento de lactato e prótons.
2. Aumento da síntese de NO, que ativa a fosfatase da cadeia leve da miosina e ativa os canais K_{Ca} .

Um terceiro mecanismo-chave parece ser uma *deficiência* relativa de ADH, que é secretado agudamente em resposta à hemorragia, mas que subsequentemente declina, provavelmente em razão de depleção na neuro-hipófise (Cap. 33) – compare isso com a situação na insuficiência cardíaca *crônica* discutida anteriormente, em que é o *excesso* de ADH (e não deficiência) que pode contribuir para as complicações.

Os pacientes em choque não são uma população homogênea, tornando difícil realizar ensaios clínicos válidos e, ao contrário da hipertensão e da insuficiência cardíaca, há poucas evidências sustentando as estratégias de tratamento baseadas em desfechos

clínicos sólidos (como a melhora da sobrevida). A *reposição de volume* traz benefício se houver hipovolemia; *antibióticos* são essenciais se houver infecção bacteriana persistente; a **epinefrina** pode salvar a vida no choque anafilático e também é usada pelos intensivistas no controle do choque circulatório de outras etiologias. A hipoperfusão leva à falência múltipla de órgãos (incluindo insuficiência renal), e os intensivistas despendem muitos esforços sustentando as circulações de tais pacientes com coquetéis de fármacos vasoativos, na tentativa de otimizar o fluxo para órgãos vitais. Os ensaios usando antagonistas destinados a bloquear ou neutralizar a endotoxina, interleucinas, o fator de necrose tumoral e a forma induzível da NO sintase, e usando a proteína C recombinante humana (**drotrecogina**, [Cap. 24](#)) mostraram-se ineficazes ou mesmo perigosos. A **vasopressina** pode aumentar eficientemente a pressão arterial, mesmo quando houver resistência à epinefrina; os *corticosteroides* suprimem a formação de NO e de prostaglandinas, mas não têm efeito comprovado uma vez estabelecido o choque; o **epoprostenol** (PGI₂) pode ser útil em pacientes com inadequada ativação de plaquetas (p. ex., *sepsis meningocócica*); em determinados pacientes podem ser úteis os agentes inotrópicos positivos, inclusive a epinefrina e a **dobutamina**, assim como a **levosimendana** ([Mebazaa et al., 2007](#)).

Doença vascular periférica

Quando o ateroma envolve artérias periféricas, o primeiro sintoma é em geral dor na panturrilha ao caminhar (claudicação), seguida por dor em repouso e, em casos graves, gangrena de pés ou pernas. Em pacientes com doença vascular periférica, outros leitos vasculares (p. ex., coronário, cerebral e renal) são também frequentemente afetados por doença aterosclerótica. O tratamento é principalmente cirúrgico, combinado com fármacos que reduzem o risco de doença isquêmica cardíaca e AVCs. O tratamento medicamentoso inclui antiplaquetários (p. ex., **aspirina**, **clopidogrel**; [Cap. 24](#)), uma estatina (p. ex., **sinvastatina**, [Cap. 23](#)) e um inibidor de ECA (p. ex., **ramipril**; ver págs. 274-275).

Doença de raynaud

A vasoconstrição inadequada de pequenas artérias e arteríolas dá origem ao fenômeno de Raynaud (palidez dos dedos durante vasoconstrição, seguida por cianose pela desoxigenação do sangue em estase e vermelhidão por hiperemia reativa após o retorno do fluxo sanguíneo). Ele pode ser leve, mas, se intenso, causa ulceração e gangrena dos dedos. Pode ocorrer isoladamente (doença de Raynaud) ou associado a uma série de outras doenças, incluindo várias das assim chamadas doenças do tecido conjuntivo (p. ex., esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico). O tratamento do fenômeno de Raynaud depende do abandono do tabagismo (crucialmente) e de evitar o frio; os antagonistas β-adrenérgicos estão contraindicados. Nos casos graves, os vasodilatadores (p. ex., **nifedipino**; [Cap. 21](#)) trazem certo benefício, e as evidências colhidas em vários pequenos estudos sugerem que outros vasodilatadores (p. ex., PGI₂, CGRP) podem apresentar efeitos surpreendentemente prolongados, mas são de difícil administração.

Hipertensão pulmonar

Após o nascimento, a resistência vascular pulmonar é muito mais baixa do que a resistência vascular sistêmica, e a pressão sistólica na artéria pulmonar em adultos normais é de aproximadamente 20 mmHg.¹⁶



Fármacos usados na hipertensão pulmonar

Empregam-se fármacos com as indicações próprias para o tratamento das causas subjacentes. Além deles, considerar os seguintes:

- Anticoagulantes orais (Cap. 24).
- Diuréticos (Cap. 29).
- Oxigênio.
- Digoxina (Cap. 21).
- Bloqueadores dos canais de cálcio.
- Antagonistas de receptores de endotelina (p. ex., **bosentana**, **ambrisentana**, **sitaxentana**), por via oral, para estágios menos graves de doença.
- Análogos de prostanoídes (**iloprostá**, **treprostíníla**, **beraprostá**), para vias parenterais, por exemplo, subcutânea ou por inalação, em estágios mais graves da doença.
- **Epoprostenol** (Cap. 17). Este é administrado por infusão intravenosa de longo prazo, e melhora a sobrevida (Fig. 22.12).
- Em unidade de cuidado intensivo administra-se **NO** por inalação, por exemplo, em crises hipertensivas pulmonares de recém-nascidos.
- Inibidor da fosfodiesterase V: a **sildenafil** está aprovada para esta indicação.



Distúrbios clínicos para os quais os fármacos vasoativos são importantes

- Hipertensão sistêmica:
 - secundária à doença subjacente (p. ex., renal ou endócrina)
 - hipertensão “essencial” primária, um fator de risco importante para doença aterosclerótica (Cap. 23). O tratamento reduz o risco elevado de AVC ou de infarto do miocárdio; as principais classes de fármacos são (a), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonistas dos receptores AT₁; (b), antagonistas de receptores β-adrenérgicos; (c), antagonistas do cálcio; e (d), diuréticos.
- Insuficiência cardíaca. Várias doenças (mais comumente cardiopatia isquêmica) comprometem a capacidade do coração de oferecer um débito adequado às necessidades metabólicas. Os sintomas de edema podem ser melhorados com diuréticos. A expectativa de vida fica reduzida, mas pode ser melhorada pelo tratamento de pacientes hemodinamicamente estáveis com:
 - inibidores da ECA e/ou antagonistas dos receptores AT₁

- β -bloqueadores (p. ex., **carvedilol**, **bisoprolol**)
- antagonistas da aldosterona (p. ex., **espironolactona**).
- Choque. Várias doenças (p. ex., infecções bacterianas de controle difícil, [Cap. 51](#); reações anafiláticas, [Cap. 28](#)) causam vasodilatação imprópria, hipotensão e redução da perfusão tecidual com elevação das concentrações circulantes de ácido láctico. Usam-se vasopressores (p. ex., **epinefrina**).
- Doença vascular periférica. Placas ateromatosas nas artérias dos membros inferiores costumam associar-se a ateromas em outros territórios vasculares. As estatinas ([Cap. 23](#)) e os antiplaquetários ([Cap. 24](#)) são importantes.
- Doença de Raynaud. A inadequada vasoconstrição em pequenas artérias nas mãos causa palidez dos dedos, seguida por cianose e dor. Usa-se **nifedipino** ou outros vasodilatadores.
- Hipertensão pulmonar, que pode ser:
 - idiopática (distúrbio raro): **epoprostenol**, **iloprostá**, **bosentana** e **sildenafil** são benéficos em pacientes selecionados
 - associada à doença pulmonar hipóxica.

A pressão na artéria pulmonar é muito menos fácil de medir do que a pressão sistêmica, em geral exigindo cateterização cardíaca; desse modo, normalmente apenas quadros graves de hipertensão pulmonar sintomática são diagnosticados. A hipertensão pulmonar geralmente causa certa regurgitação de sangue do ventrículo direito para o átrio direito. Essa regurgitação da tricúspide pode ser usada para a estimativa indireta da pressão da artéria pulmonar por ultrassonografia. A hipertensão pulmonar pode ser *idiopática* (p. ex., de causa desconhecida, analogamente à hipertensão essencial na circulação sistêmica) ou associada a alguma outra doença. O aumento da pressão pulmonar pode ser resultado de um aumento do débito cardíaco (como ocorre, por exemplo, em pacientes com cirrose hepática – em cuja condição a vasodilatação pode acompanhar exposição subclínica intermitente a endotoxinas bacterianas – ou em pacientes com conexões congênitas entre as circulações sistêmica e pulmonar). A vasoconstrição e/ou o estreitamento estrutural das artérias de resistência pulmonares aumentam a pressão na artéria pulmonar, mesmo que o débito cardíaco seja normal. Em algumas situações, há aumento tanto do débito cardíaco como da resistência vascular pulmonar.

Diferentemente da hipertensão sistêmica, a hipertensão pulmonar associada a outras doenças é muito mais comum do que a hipertensão pulmonar idiopática, que é uma doença rara, grave e progressiva. Em sua etiologia está implicada uma disfunção endotelial (ver págs. 266-268; ver também [Caps. 23](#) e [24](#)). Fármacos (p. ex., anorexígenos incluindo a **dexfenfluramina**, agora retirados) e toxinas (p. ex., *monocrotalina*) podem causar hipertensão pulmonar. Uma causa adicional é a oclusão das artérias pulmonares com, por exemplo, *êmbolos pulmonares recorrentes* ([Cap. 24](#)); nesta eventualidade, a *anticoagulação* ([Cap. 24](#)) compõe parte importante do tratamento. Em pacientes com *anemia falciforme* ([Cap. 25](#)), os agregados de hemácias deformadas podem também ocluir

artérias pulmonares pequenas.

O aumento da resistência vascular pulmonar pode, alternativamente, decorrer de vasoconstrição e/ou de alterações estruturais nas paredes das artérias de resistência pulmonares. Muitas das doenças (p. ex., esclerose sistêmica) associadas ao fenômeno de Raynaud mencionado no tópico anterior também se associam com hipertensão pulmonar. A vasoconstrição pode preceder a proliferação celular e a hipertrofia medial que causa o espessamento das paredes na vasculatura pulmonar. O tratamento consiste em uso de vasodilatadores (p. ex., nifedipino), sendo mais promissores os vasodilatadores com ação antiproliferativa (p. ex., epoprostenol, ver Fig. 22.12), fármacos que potenciam o NO, como o **riociguat**, um ativador alostérico da guanilil ciclase solúvel (Cap. 20) aprovado recentemente para esta indicação na Europa e nos Estados Unidos, ou antagonistas da endotelina – por exemplo o bosentana e o **ambrisentana**.

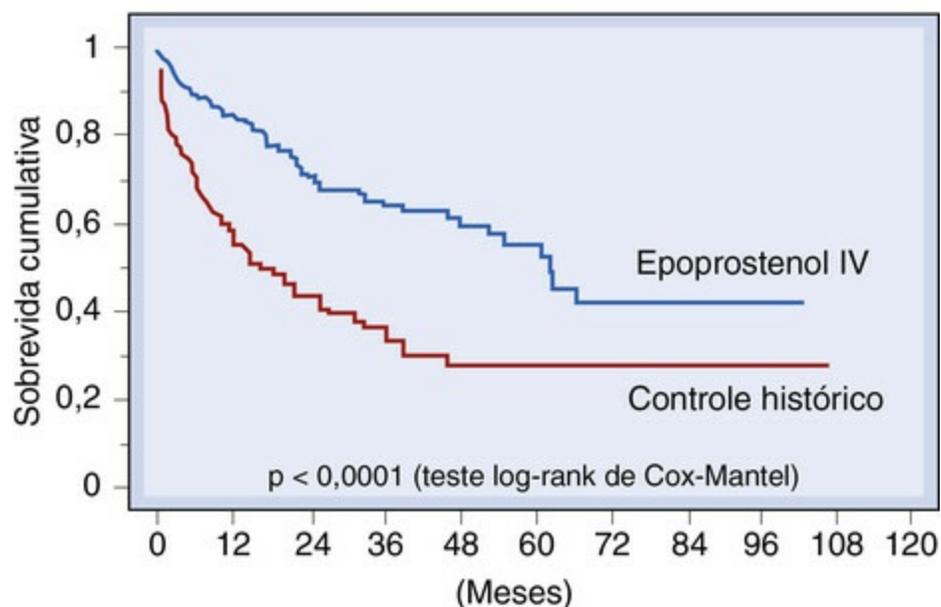


FIG. 22.12 Sobrevida na hipertensão pulmonar primária. Sobrevida em 178 pacientes tratados com epoprostenol intravenoso em comparação com um grupo-controle histórico de 135 pacientes ajustado quanto à gravidade da doença. (Adaptado de Sitbon O et al. 2002 Prog Cardiovasc Dis 45, 115.)

Os quadros clínicos adiante mostram fármacos usados no tratamento de quadros de hipertensão pulmonar e os distúrbios clínicos nos quais a medicação vasoativa é relevante.

Referências e leitura complementar

Endotélio vascular (ver Cap. 20 para leitura complementar sobre óxido nítrico)

Prostaciclina

Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S., Vane, J. R. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (*prostaglandin X*) which relaxes strips of mesenteric and celiac arteries and inhibits platelet aggregation.

Prostaglandins. 1976; 12:897–913. (Clássico)

Murata, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature*. 1997; 388:678–682. (Camundongos com deficiência de receptores de prostanoídes I são viáveis, normotensos e se reproduzem; contudo, sua suscetibilidade à trombose está aumentada(...)os resultados confirmam que a prostaciclina é um agente endógeno antitrombótico)

Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

Féléto, M., Vanhoutte, P. M. EDHF: an update. *Clin. Sci.* 2009; 117:139–155. (Revisa brevemente os muitos mediadores endoteliais que podem causar hiperpolarização e relaxamento muscular vascular)

Angiogênese

Carmeliet, P., Jain, R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407:249–257. (Novas estratégias para o tratamento do câncer e de outras doenças, que abrangem um número crescente de moléculas pró e antiangiogênicas; ver também (no mesmo fascículo.) Yancopoulos G D, et al. 2000 Vascular specific growth factors and blood vessel formation, pp. 242-248)

Endotelina

Hickey, K. A., Rubanyi, G., Paul, R. J., Highsmith, R. F. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1985; 248(Pt 1):C550–C556. (Descoberta-chave)

Kirchengast, M., Luz, M. Endothelin receptor antagonists - clinical realities and future directions. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005; 5:182–191. (Revisa de modo crítico os dados clínicos sobre o antagonismo dos receptores da endotelina nas indicações cardiovasculares em relação ao cenário da pesquisa pré-clínica)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332:411–415. (Trabalho de fôlego)

Sistema renina-angiotensina

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:145–153. (O ramipril reduz de modo significativo as taxas de morte, de infarto do miocárdio e de derrame de uma ampla faixa de pacientes de alto risco)

Lang, C. C., Struthers, A. D. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 10:125–134.

ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:1547–1559.

Pfeffer, M. A., McMurray, J. J.V., Velasquez, E. J., et al. The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:1839–1906.

Hormônio antidiurético

Holmes, C. L., Russell, J. A. Vasopressin. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 25:705–711. (“Em alguns estados de choque, ocorre uma deficiência de vasopressina, e a restauração dos níveis fisiológicos de vasopressina pode restabelecer o tônus vascular. A vasopressina está, portanto, emergindo como uma terapia racional para o choque vasodilatador”. Revisa a justificativa, as evidências e as incertezas relativas ao uso da vasopressina no choque)

Fármacos vasodilatadores (ver **Cap. 21** para leitura complementar sobre os antagonistas do cálcio)

Chan, C. K.S., Burke, S. L., Zhu, H., et al. Imidazoline receptors associated with noradrenergic terminals in the rostral ventrolateral medulla mediate the hypotensive responses of moxonidine but not clonidine. *Neuroscience*. 2005; 132:991–1007. (As ações hipotensoras e bradicárdicas da moxonidina, mas não da clonidina, são mediadas pelos receptores da imidazolina e dependem de vias noradrenérgicas do SNC; a inervação noradrenérgica pode estar associada à proteína receptora da imidazolina)

Insuficiência cardíaca

Finley, J. J., Konstam, M. A., Udelson, J. E. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and

hyponatraemia. *Circulation*. 2008; 118:410–421.

Gheorghiade, M., Pang, P. S. Acute heart failure syndromes. *JACC*. 2009; 53:557–573.

Jessup, M., Abraham, W. T., Casey, D. E., et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119:1977–2016.

Taylor, A. L., Ziesche, S., Yancy, C., et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:2049–2057. (*A adição de uma dose fixa de dinitrato de isossorbida mais hidralazina ao tratamento tradicional da insuficiência cardíaca, incluindo bloqueadores neuro-hormonais, aumentou a sobrevida de pacientes negros com insuficiência cardíaca avançada*)

Choque

Landry, D. W., Oliver, J. A. Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:588–595. (*Revisa os mecanismos que promovem a vasodilatação inapropriada no choque, que incluem a ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP, o aumento da síntese de óxido nítrico e a depleção de ADH*)

Outras referências

Mebazaa, A., Nieminen, M. S., Packer, M., et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. *JAMA*. 2007; 297:1883–1891. (*Ensaio randomizado e duplo-cego que compara a eficácia e segurança da levosimendana intravenosa versus dobutamina em 1.327 pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca aguda descompensada. A adição de levosimendana não melhorou a sobrevida dos pacientes tratados com dobutamina*)

O'Connor, C. M., Starling, R. C., Hernandez, A. F., et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:32–43. (*Veja também Topol, E.T., 2011. The lost decade of nesiritide. N. Engl. J. Med. 365, 81-82*)

Leitura complementar

Badesch, D. B., Abman, S. H., Ahearn, G. S., et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension - ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126(Suppl.):35S–62S. (*Recomendações para tratamento baseado em evidências para médicos envolvidos no cuidado desses complexos pacientes*)

Beppu, H., Ichinose, F., Kawai, N., et al. BMPR-II heterozygous mice have mild pulmonary hypertension and an impaired pulmonary vascular remodeling response to prolonged hypoxia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287:L1241–L1247. (*Foram identificadas mutações heterozigotas no gene do receptor da proteína morfogenética do osso de tipo II, a BMPR-II, nos pacientes com hipertensão pulmonar primária (.) em camundongos, a mutação de uma cópia do gene BMPR-II causa hipertensão pulmonar, mas prejudica a capacidade da vasculatura pulmonar de remodelar-se em resposta à ventilação hipóxica prolongada*)

Higenbottam, T., Laude, L., Emery, C., Essener, M. Pulmonary hypertension as a result of drug therapy. *Clin. Chest Med.* 2004; 25:123–131. (*Revisa a hipertensão arterial pulmonar induzida por fármacos anoréxicos e enfoca os seus mecanismos*)

Humbert, M., Sitbon, O., Simonneau, G. Drug therapy: treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:1425–1436.

Lee, A. J., Chiao, T. B., Tsang, M. P. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39:869–884. (*A sildenafil é um fármaco promissor e bem tolerado para o tratamento da hipertensão pulmonar; é necessária a realização de ensaios bem planejados*)

Liang, K. V., Williams, A. W., Greene, E. L., Redfield, M. M. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* 2008; 36(Suppl. 1):S75–S88. (*Revisão da Clínica Mayo*)

McLaughlin, V. V., Sitbon, O., Badesch, D. B., et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25:244–249. (*A bosentana melhorou a sobrevida de pacientes com hipertensão pulmonar primária avançada*)

Napoli, C., Loscalzo, J. Nitric oxide and other novel therapies for pulmonary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2004; 9:1–8. (*Enfoca o NO endotelial, a reposição de NO e os tratamentos correlatos*)

Rich, S., McLaughlin, V. V. Chapter 67. In: Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E., eds. *Braunwald's Heart Disease*. seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2005:1807–1842.

Ritter, J. M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *Br. Med. J.* 2011; 342:868–873. (*Compara a utilização clínica destas classes de fármacos*)

Task-force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2004; 25:2243–2278.

¹William Harvey (médico do rei Charles I) inferiu a circulação do sangue com base em experimentos quantitativos de grande elegância, muito tempo antes que a invenção do microscópio possibilitasse a confirmação visual dos minúsculos vasos que ele predissera. Esse triunfo intelectual não fez bem algum à sua posição como médico, e Aubrey observou que “sua clientela caiu muito, e era tido pelo vulgo como uma pessoa ‘de miolo mole’”.

²Esta ação amortecedora é chamada efeito *windkessel*. O mesmo princípio foi usado para manter um fluxo constante, e não intermitente, nas bombas usadas antigamente em incêndios.

³Pense nas ondas que se formam quando você se senta na banheira: o nível da água baixa, mas a maioria volta na forma de ondas refletidas do final da banheira, debaixo da torneira, e interage com as ondas vindas da direção oposta.

⁴Subseqüentemente, um peptídeo com 11 resíduos (*urotensina*) foi isolado do cérebro de peixes e mostrou-se 50 a 100 vezes mais potente como vasoconstritor do que a endotelina em alguns vasos sanguíneos. Esse mediador e seu receptor são expressos nos tecidos humanos, porém sua função no homem, se é que existe alguma, continua um mistério.

⁵Aproximadamente a de um campo de futebol.

⁶Também está presente uma isoforma diferente de ECA no testículo, e camundongos machos que não possuem esta ECA têm a fertilidade acentuadamente reduzida.

⁷Esses efeitos são iniciados pelo receptor AT_1 acoplado a proteínas G atuando pelas mesmas vias intracelulares de fosforilação de tirosina usadas pelas citocinas, por exemplo, a via Jak/Stat ([Cap. 3](#)).

⁸O Y27632 é um derivado piridínico que causa relaxamento de vasos por inibição de uma proteína quinase associada a Rho, razão pela qual inibe a sensibilização ao Ca^{2+} e assim inibe seletivamente a contração da muscula lisa.

⁹Uma doença autoimune que afeta um ou mais tecidos, incluindo articulações, plaquetas sanguíneas, pele e membranas pleurais. Caracteriza-se por anticorpos dirigidos contra o DNA.

¹⁰O primeiro composto do grupo foi um nonapeptídeo derivado do veneno da *Bothrops jararaca* – uma serpente sul-americana. Originalmente, foi caracterizado como um peptídeo potencializador da bradiginina (a ECA inativa a bradiginina).

¹¹Trata-se de um grave estreitamento da artéria renal, causado, por exemplo, por um ateroma ([Cap. 23](#)).

¹²Tumores secretores de catecolaminas do tecido cromafim, geralmente a medula da suprarrenal ([Cap. 13](#)).

¹³Costuma-se recomendar repouso no leito, porém tal manobra redundante em descondiçionamento físico. Está demonstrado que a prática de exercícios regulares é benéfica para os pacientes que conseguem tolerá-los.

¹⁴A seleção natural provavelmente privilegiou os mecanismos que beneficiariam caçadores jovens com risco de hemorragia; as pessoas de meia-idade ou idosas com alto risco de insuficiência cardíaca já passaram da plenitude reprodutora.

¹⁵A secreção inadequada de ADH causa hiponatremia porque os rins deixam de excretar água enquanto continua a excretar íons sódio, ainda que continue o consumo de líquidos, o que é amplamente determinado pelo hábito, além da sede. Isto leva à redução da concentração plasmática de sódio como resultado da diluição.

¹⁶A resistência vascular pulmonar durante a vida fetal é alta; por ocasião do nascimento, uma eventual falha de adaptação apropriada associa-se com prematuridade, falta de surfactante pulmonar e hipoxemia. A hipertensão pulmonar resultante é tratada por intensivistas pediátricos com medidas que incluem reposição de surfactante e suporte ventilatório, algumas vezes incluindo NO inalatório – [Capítulo 20](#).

Aterosclerose e metabolismo de lipoproteínas

Considerações gerais

A doença ateromatosa é universalmente disseminada e subjacente às causas mais comuns de morte (infarto do miocárdio causado por trombose – [Capítulo 24](#) – na placa ateromatosa rompida em uma artéria coronária) e de incapacidade (acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca) em sociedades industrializadas. A hipertensão é um dos mais importantes fatores de risco para o processo ateromatoso e é discutida no [Capítulo 22](#). Aqui, consideramos outros fatores de risco, especialmente a dislipidemia,¹ que, assim como a hipertensão, é passível de tratamento medicamentoso. Descrevemos sucintamente os processos de aterogênese e de transporte de lipídeos como base para a compreensão das ações dos fármacos redutores de lipídeos. Descrevem-se agentes importantes (estatinas, fibratos, inibidores da absorção de colesterol, derivados do ácido nicotínico, derivados de óleo de peixe), dando-se ênfase às estatinas, que reduzem a incidência de doença arterial e prolongam a vida.

¹O termo dislipidemia é preferível a hiperlipidemia, já que a baixa concentração plasmática de colesterol-lipoproteína de alta densidade é tida como deletéria e constitui um alvo terapêutico.

Introdução

Neste capítulo fazemos um resumo do processo patológico da aterogênese e as estratégias para a prevenção da doença aterosclerótica. O transporte de lipoproteínas forma a base para a compreensão dos fármacos utilizados para o tratamento de dislipidemia. Especial ênfase é dada às **estatinas**, as quais possuem uma história de sucesso, não somente na redução do colesterol plasmático, mas também reduzindo os eventos cardiovasculares em aproximadamente 25 a 50% e prolongando a vida. Entretanto, alguns pacientes não as toleram, enquanto outros não respondem ao tratamento. A evidência de que outros fármacos que influenciam a dislipidemia melhoram os resultados clínicos é menos segura do que para as estatinas, e os dois contratempos recentes descritos a seguir questionam a confiabilidade das alterações nas concentrações de lipídeos circulantes em resposta aos fármacos como substitutos que predizem a melhora clínica. Na ausência de evidências concretas de melhora clínica, outra classe de fármacos redutores de lipídeos permanece como a segunda linha às

estatinas, donde a presença de muitas “letras miúdas” nesta seção.

Aterogênese

O ateroma é uma doença focal da íntima das artérias de tamanhos médio e grande. As lesões evoluem durante décadas e, durante a maior parte desse tempo, são clinicamente silenciosas; a ocorrência de sintomas sinaliza doença avançada. As lesões pré-sintomáticas costumam ser difíceis de detectar de maneira não invasiva, embora a ultrassonografia seja útil em artérias acessíveis (p. ex., as carótidas). Alterações correlatadas, como redução da complacência aórtica e a deposição de cálcio arterial, podem ser detectadas determinando-se, respectivamente, a velocidade da onda do pulso aórtico e a calcificação das artérias coronárias. Não existiam bons modelos animais até os camundongos transgênicos (Cap. 7) deficientes em apolipoproteínas ou receptores que desempenham papéis-chave no metabolismo das lipoproteínas transformaram este cenário. Todavia, a maior parte de nossos conhecimentos atuais sobre aterogênese vem da epidemiologia e patologia humanas, e de investigações clínicas.

Estudos epidemiológicos identificaram numerosos fatores de risco para a doença ateromatosa. Alguns deles não podem ser alterados (p. ex., uma história familiar de cardiopatia isquêmica), mas outros são modificáveis (Tabela 23.1) e constituem alvos potenciais para medicamentos. Os ensaios clínicos têm mostrado que a melhora dos fatores de risco pode reduzir as consequências da doença ateromatosa. Muitos fatores de risco (p. ex., diabetes do tipo 2, dislipidemia, tabagismo) causam disfunção endotelial (Cap. 22), o que é evidenciado pela redução das respostas vasodilatadoras à acetilcolina ou pelo aumento do fluxo sanguíneo (a chamada “dilatação mediada pelo fluxo”, respostas que são inibidas por fármacos que bloqueiam a síntese de óxido nítrico [NO]; Cap. 20). O endotélio sadio produz NO e outros mediadores que protegem contra ateroma, de modo que é provável que os fatores metabólicos de risco cardiovascular atuem causando disfunção epitelial.

Tabela 23.1

Fatores de risco modificáveis para doença ateromatosa

Elevação do colesterol com lipoproteína de baixa densidade

Redução do colesterol com lipoproteína de alta densidade

Hipertensão (Cap. 22)

Diabetes melito (Cap. 31)

Tabagismo (Cap. 49)

Obesidade (Cap. 32)

Sedentarismo

Elevação da proteína C-reativa^a

Elevação dos fatores de coagulação (p. ex., fator VII, fibrinogênio)

Elevação de homocisteína

Elevação de lipoproteína(a)^b

^aAssocia-se fortemente a doença aterosclerótica, mas não se sabe se é causal.

^bPotencialmente modificável, mas fortemente determinado pela genética: o ácido nicotínico efetivamente reduz a lipoproteína(a).

A aterosclerose envolve:

1. A *disfunção endotelial*, com alteração na biossíntese de NO ([Cap. 20](#)), predispõe à aterosclerose.
2. A *lesão* do endotélio disfuncional leva à expressão de moléculas de adesão. Isto promove a fixação e a migração de monócitos da luz para a íntima. As lesões têm predileção por regiões com distúrbios de fluxo, como os pontos de origem dos ramos aórticos.
3. O *colesterol com lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês, low-density lipoprotein)* é transportado para a parede do vaso. As células endoteliais e monócitos/macrófagos geram radicais livres que oxidam o LDL (oxLDL), resultando em peroxidação lipídica.
4. O *oxLDL* é captado por macrófagos por meio de receptores “depuradores” (*scavenger*). Tais macrófagos são chamados de *células espumosas* em razão do seu aspecto histológico “espumoso”, decorrente do acúmulo de lipídeos no citoplasma, e são característicos de ateroma. A captação de oxLDL ativa os macrófagos e libera citocinas pró-inflamatórias.
5. Acumulação subendotelial de células espumosas e de linfócitos T formam *estrias gordurosas*.
6. Mecanismos protetores, por exemplo, a *mobilização* do colesterol *da parede da artéria* e o seu transporte no plasma sob a forma de colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês, *high-density lipoprotein*), denominado “transporte reverso de colesterol”.
7. A liberação de citocinas e o fator de crescimento por plaquetas ativadas, macrófagos e células endoteliais, causando proliferação da musculatura lisa e deposição de componentes do tecido conjuntivo. Essa *resposta inflamatória fibroproliferativa* leva a uma densa capa fibrosa sobre um centro rico em lipídeos, e essa estrutura inteira compõe a placa aterosclerótica.
8. *Ruptura* da placa, formando um substrato para a *trombose* ([Cap. 24, Figs. 24.1 e 24.10](#)). A presença de grande número de macrófagos predispõe à ruptura da placa, enquanto o músculo liso vascular e as proteínas da matriz estabilizam a placa.

Para compreender o mecanismo pelo qual os fármacos previnem a doença aterosclerótica, é necessário rever brevemente o transporte de lipoproteínas.

Transporte de lipoproteínas

Os lipídeos e o colesterol são transportados na corrente sanguínea como complexos de

lipídeo e proteína denominados *lipoproteínas*. Esse complexo consiste em um núcleo central de lipídeos hidrofóbicos (incluindo os triglicerídeos e os ésteres colesteril) envoltos por uma capa de fosfolipídeos polares, colesterol livre e *apoproteína*. Existem quatro principais classes de lipoproteínas, que diferem quanto à proporção relativa dos lipídeos no núcleo e no tipo de apoproteína (diferentes tipos de apoA e apoB). As apoproteínas ligam-se a receptores específicos que medeiam a captação de partículas lipoproteicas no fígado, sangue ou outros tecidos. As lipoproteínas diferem em tamanho e densidade, e esta última propriedade, que era originalmente medida por ultracentrifugação, mas atualmente estimada, em geral, por meio de métodos mais simples, é a base para sua classificação em:

- partículas HDL (contêm apoA1 e apoA2), com diâmetro de 7-20 nm;
- partículas LDL (contêm apoB-100), com diâmetro de 20-30 nm;
- partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, do inglês, *very-low-density lipoprotein*) (contêm apoB-100), com diâmetro de 30-80 nm;
- quilomícrons (contêm apoB-48), com diâmetro de 100-1.000 nm.

Cada classe de lipoproteína desempenha um papel específico no transporte lipídico, e existem diferentes vias para os lipídeos exógenos e endógenos, assim como vias para o transporte reverso de colesterol (Fig. 23.1). Na *via exógena*, o colesterol e os triglicerídeos absorvidos pelo íleo são transportados como quilomícrons na linfa e depois no sangue, para os capilares nos músculos e tecido adiposo. Nesses locais, os triglicerídeos são hidrolisados pela lipoproteína lipase, e os tecidos captam os ácidos graxos livres e o glicerol resultantes. Os quilomícrons remanescentes, ainda contendo seu complemento de ésteres colesteril completo, passam para o fígado, ligam-se a receptores presentes nos hepatócitos e sofrem exocitose. O colesterol liberado nos hepatócitos é armazenado, oxidado a ácidos biliares, secretado inalterados na bile, ou pode ingressar na via endógena.

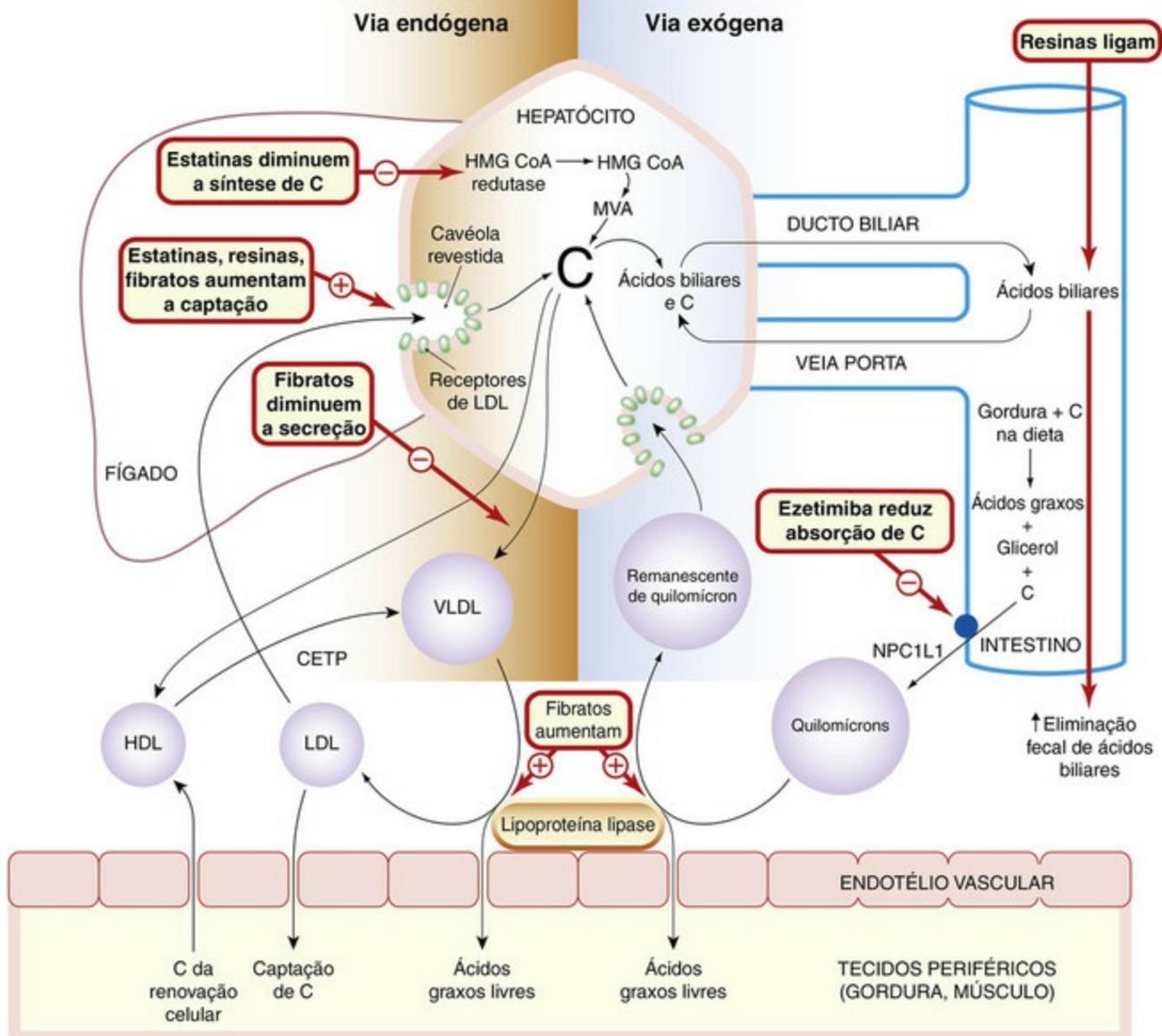


FIG. 23.1 Diagrama esquemático do transporte de colesterol nos tecidos, com os pontos de ação dos principais fármacos que afetam o metabolismo das lipoproteínas. C, colesterol; CETP, proteína de transporte de colesterol éster; HDL, lipoproteína de alta densidade; HMG-CoA redutase, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; MVA, mevalonato; NPC1L1, um transportador de colesterol em microvilosidades de enterócitos;; VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade.

Na *via endógena*, o colesterol e os triglicerídeos recém-sintetizados são transportados do fígado na forma de VLDL para o músculo e o tecido adiposo, onde os triglicerídeos são hidrolisados originando ácidos graxos e glicerol; estes produtos passam para os tecidos como descrito anteriormente. Durante esse processo, as partículas lipoproteicas tornam-se menores, porém retêm um complemento total de ésteres colesteril e se tornam partículas LDL. O LDL fornece a fonte de colesterol para incorporação em membranas celulares e para a síntese de esteroides (Caps. 33 e 35), mas também é essencial para a aterogênese. As células captam o LDL por endocitose através dos *receptores de LDL* que reconhecem a apoB-100. Dos tecidos, o colesterol pode retornar ao plasma na forma de partículas HDL (transporte reverso de colesterol). O colesterol é esterificado com ácidos graxos de cadeia longa em partículas HDL, e os ésteres colesteril resultantes são transferidos para partículas VLDL ou LDL através de uma proteína de transferência presente no plasma conhecida como *proteína de transferência de colesterol éster* (CETP, do

inglês, *cholesteryl ester transfer protein*). Uma espécie de LDL associada com aterosclerose que se localiza em lesões ateroscleróticas denomina-se lipoproteína(a), ou Lp(a). A Lp(a) contém uma apoproteína única, a apo(a), que possui similaridades estruturais com o plasminogênio (Cap. 24). A Lp(a) compete com o plasminogênio pelo seu receptor nas células endoteliais. O plasminogênio normalmente é o substrato para o ativador de plasminogênio, que é secretado pelas células endoteliais e a estas se liga, dando origem à enzima fibrinolítica *plasmina* (Fig. 24.10). O efeito da ligação da Lp(a) é a diminuição de formação de plasmina, inibição de fibrinólise e promoção de trombose.

▼ Atualmente, existe interesse nas proteínas de transferência de lipídeos que foram associadas à aterogênese (Stein & Stein, 2005). A ACAT (*acil coenzima A: colesterol acil transferase*), que é expressa em duas formas, catalisa a síntese intracelular do colesterol éster em macrófagos, córtex da suprarrenal, intestino e fígado. O **tamoxifeno**, usado no tratamento e prevenção do câncer de mama (Caps. 35 e 56), é um potente inibidor de ACAT (de Medina *et al.*, 2004). A CETP está envolvida na transferência de colesterol entre diferentes classes de partículas de lipoproteína no plasma. A proteína de transporte microssômico de triglicerídeos (MTP, do inglês, *microsomal transport protein*) é uma proteína de transferência de lipídeos presente no lúmen do retículo endoplasmático responsável pela ligação e transferência de lipídeos entre membranas. A inibição da MTP interfere com a secreção da apoB e com a montagem da LDL.

Dislipidemia

A dislipidemia pode ser primária ou secundária. As formas *primárias* ocorrem por uma combinação de dieta e genética (geralmente, mas nem sempre poligênicas). São classificadas em seis fenótipos (classificação de Frederickson; Tabela 23.2). De especialmente grande risco para doença cardíaca isquêmica ocorre em um subconjunto do tipo primário IIa de hiperlipoproteinemia causada por defeitos em um único gene dos receptores de LDL; é conhecido como *hipercolesterolemia familiar* (HF). A concentração plasmática de colesterol em adultos afetados está acima de 8 mmol/l em heterozigotos e de 12-25 mmol/l em homozigotos. Um estudo sobre a HF permitiu a Brown & Goldstein (1986) definirem a via do receptor de LDL da homeostase do colesterol (pelo que dividiram um prêmio Nobel). Os fármacos utilizados no tratamento da dislipidemia primária são descritos adiante.

Tabela 23.2

Classificação de Frederickson/Organização Mundial da Saúde da hiperlipoproteinemia

Tipo	Lipoproteína elevada	Colesterol	Triglicerídeos	Risco de aterosclerose	Tratamento medicamentoso
I	Quilomícrons	+	+++	NE	Nenhum
IIa	LDL	++	NE	Alto	Estatina ± ezetimiba
IIb	LDL + VLDL	++	++	Alto	Fibratos, estatina, ácido nicotínico
III	β VLDL	++	++	Moderado	Fibratos
IV	VLDL	+	++	Moderado	Fibratos
V	Quilomícrons + VLDL	+	++	NE	Combinações de fibrato, niacina, óleo de peixe e estatina

+, concentração aumentada; LDL, lipoproteína de baixa densidade; NE, não elevado; VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade; β VLDL, uma forma qualitativamente anormal de VLDL identificada por seu padrão eletroforético.

As formas secundárias de dislipidemia são consequência de outras condições, como diabetes melito, alcoolismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, doença hepática e administração de fármacos, por exemplo, a **isotretinoína** (um isômero da vitamina A administrado por vias oral e tópica para o tratamento de acne grave, [Cap. 27](#)), o **tamoxifeno**, a **ciclosporina** ([Cap. 26](#)) e *inibidores de protease* usados no tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ([Cap. 52](#)). As formas secundárias são tratadas, sempre que possível, corrigindo a causa subjacente.



Metabolismo de lipoproteínas e dislipidemia

Os lipídeos, incluindo colesterol e triglicerídeos, são transportados no plasma na forma de lipoproteínas, que possuem quatro classes:

- Quilomícrons transportam triglicerídeos e colesterol do trato gastrointestinal para os tecidos, onde o triglicerídeo é clivado pela lipoproteína lipase, liberando ácidos graxos livres e glicerol. Estes são captados no músculo e no tecido adiposo. Os remanescentes de quilomícrons são captados pelo fígado, onde o colesterol é armazenado, secretado na bile, oxidado a ácidos biliares ou convertido em:
 - lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), que transportam colesterol e triglicerídeos recém-sintetizados aos tecidos, onde os triglicerídeos são removidos como antes, deixando:
 - partículas de lipoproteína de densidade intermediária e de baixa densidade (LDL) com um grande componente de colesterol; parte do LDL-colesterol é captada pelos tecidos e parte pelo fígado, por endocitose através de receptores LDL específicos.
- As partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) adsorvem o colesterol derivado da degradação celular em tecidos (inclusive artérias) e o transferem para partículas VLDL e LDL através da proteína de transferência de colesterol éster (CETP).

- As dislipidemias podem ser primárias ou decorrentes de doença (p. ex., hipotireoidismo). São classificadas em seis fenótipos (classificação de Frederickson), de acordo com qual partícula de lipoproteína está anormal. Quanto mais alto o LDL-colesterol e mais baixo o HDL-colesterol, mais alto será o risco de cardiopatia isquêmica.

Prevenção da doença ateromatosa

O tratamento farmacológico geralmente se justifica como complemento de hábitos saudáveis. O tratamento da hipertensão (Cap. 22) e, em menor grau, do diabetes melito (Cap. 31), reduz a incidência de doença ateromatosa sintomática, e os antitrombóticos (Cap. 24) reduzem a trombose arterial. Reduzir o LDL também é eficaz e constitui o principal assunto deste capítulo, mas vários outros passos na aterogênese também são alvos em potencial para a ação de medicamentos.

▼ Os *inibidores da enzima conversora de angiotensina* (Cap. 22) melhoram a função endotelial e prolongam a vida em pacientes com doença ateromatosa. Outros fármacos que também aumentam a biossíntese de NO ou sua disponibilidade estão em investigação.

Medidas para elevar o HDL: a ingestão moderada de álcool aumenta o HDL, e as evidências epidemiológicas falam a favor do consumo moderado de álcool em idosos.² Exercícios regulares também aumentam o HDL circulante; o tratamento medicamentoso para aumentar o HDL é de benefício incerto. Os fibratos e derivados do ácido nicotínico – ver adiante – aumentam discretamente o HDL, e reduzem o LDL e triglicerídeos. Em indivíduos com HDL baixo, a inibição da proteína de transferência de colesterol-éster (CETP) com **torcetrapibe** aumenta o HDL acentuadamente, porém também aumenta a pressão sanguínea e foi associado com *aumento* em 60% da mortalidade geral (o que levou à interrupção abrupta de seu desenvolvimento). Ainda não se sabe se isso é um efeito como classe, mas o **anacetrapibe** provoca expressivo aumento do HDL sem elevar a pressão sanguínea; a resposta se esse fármaco reduz ou não a mortalidade deve ser obtida quando terminar um grande estudo em 2017. A *ApoA-I Milano* é uma variante de apolipoproteína A-I identificada em indivíduos da zona rural da Itália com níveis muito baixos de HDL, porém praticamente sem doença cardiovascular. A infusão de complexos ApoA-I Milano-fosfolípídeo recombinante causa rápida regressão da aterosclerose em modelos animais e, administrada por via intravenosa, causou regressão da aterosclerose em pacientes com síndrome coronariana aguda. É caro de ser produzido e deve administrado por via intravenosa, porém a estratégia continua a ser foco de intenso interesse (ver revisão em [Duffy & Rader, 2009](#)).

Antioxidantes (p. ex., vitaminas C e E) são de interesse tanto pelas evidências de que melhoram a função endotelial em pacientes com aumento do estresse oxidativo como pelas evidências epidemiológicas de que uma dieta rica em antioxidantes se associa a redução do risco de coronariopatia. Contudo, os resultados de ensaios clínicos têm

sido negativos, e vários antioxidantes reduzem o HDL. Os **estrógenos**, usados em prevenção dos sintomas de menopausa ([Cap. 35](#)) e da osteoporose pós-menopausa, têm propriedades antioxidantes e exercem outros efeitos vasculares que poderiam ser benéficos. Evidências epidemiológicas sugerem que as mulheres que usam tal reposição hormonal podem apresentar redução no risco de doença ateromatosa, mas ensaios controlados mostraram efeitos *adversos* significativos sobre a mortalidade cardiovascular ([Cap. 35](#)).

Abordagens **anti-inflamatórias**: o tratamento medicamentoso para reduzir a *proteína C-reativa* tem sido discutido, mas é possível que a proteína C-reativa elevada seja um marcador de inflamação vascular, e não que desempenhe um papel ativo na progressão da doença. Outras medidas anti-inflamatórias estão sendo investigadas; por exemplo, *acil coenzima A, inibidores da colesterol acil transferase (ACAT)*.



Doença ateromatosa

- O ateroma é uma doença focal de artérias grandes e médias. As placas ateromatosas ocorrem na grande maioria das pessoas e evoluem insidiosamente por muitas décadas e são subjacentes às causas mais comuns de morte (infarto do miocárdio) e incapacidade (p. ex., AVC) em países industrializados.
- As estrias gordurosas são a lesão estruturalmente aparente mais precoce e evoluem para placas fibrosas e/ou gordurosas. Os sintomas ocorrem somente quando o fluxo sanguíneo através do vaso se reduz abaixo do que é necessário para atender às demandas metabólicas dos tecidos distais à obstrução.
- Fatores de risco importantes modificáveis compreendem hipertensão ([Cap. 22](#)), dislipidemia (este capítulo) e tabagismo ([Cap. 49](#)).
- A fisiopatologia é de inflamação crônica em resposta à lesão. A disfunção endotelial leva à perda de mecanismos protetores, migração de monócitos/macrófagos e de linfócitos T, captação de colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL) e sua oxidação, captação de LDL oxidado por macrófagos, migração e proliferação de células musculares lisas e deposição de colágeno.
- A ruptura de placas leva a ativação plaquetária e trombose ([Cap. 24](#)).

²Pecadores encharcados em gim e rum sobrevivem 3 e 10 anos mais em pontuações – ou mais, esperamos...

Fármacos redutores de lipídeos

Vários fármacos diminuem o LDL plasmático. A terapia medicamentosa é usada complementarmente às medidas dietéticas e à correção de outros fatores de risco cardiovascular modificáveis.

Os principais agentes usados clinicamente são:

- estatinas: inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase;
- fibratos;
- inibidores da absorção de colesterol;
- ácido nicotínico e seus derivados;
- derivados de óleo de peixe.

Estatinas: inibidores da hmg-coa redutase

A etapa enzimática limitante na síntese do colesterol é a HMG- CoA redutase, que catalisa a conversão de HMG-CoA a ácido mevalônico (Fig. 23.1). A **sinvastatina**, a **lovastatina** e a **pravastatina** são inibidores competitivos, específicos e reversíveis da HMG-CoA redutase, com valores de K_i de aproximadamente 1 nmol/l. A **atorvastatina** e a **rosuvastatina** são inibidores de ação prolongada. A diminuição da síntese hepática de colesterol suprarregula (*upregulates*) a síntese do receptor de LDL, aumentando a remoção de LDL do plasma para os hepatócitos. O principal efeito bioquímico das estatinas, portanto, é reduzir o LDL plasmático. Também há certa redução dos triglicerídeos plasmáticos e aumento do HDL. Vários grandes ensaios aleatórios (randomizados) controlados com placebo sobre os efeitos dos inibidores da HMG-CoA redutase sobre morbidade e mortalidade têm sido positivos.

▼ O Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) recrutou pacientes com cardiopatia isquêmica e colesterol plasmático entre 5,5 e 8,0 mmol/l; a sinvastatina reduziu o LDL sérico em 35% e as mortes em 30% (Fig. 23.2). Houve uma redução da morte por doença coronária de 42%. Outros grandes ensaios confirmaram a redução da mortalidade não só de pacientes com cardiopatia isquêmica estabelecida, como em pessoas saudáveis com risco de coronariopatia com uma ampla variação de valores plasmáticos de colesterol e outros fatores de risco e tratados com diferentes estatinas. A redução intensiva de LDL com atorvastatina em dose de 80 mg teve um efeito maior sobre a taxa de eventos que uma dose de 10 mg, mas com maior incidência de atividade anormalmente elevada das transaminases plasmáticas (evidência de dano hepático). Nos ensaios de prevenção secundária com estatinas, a taxa de eventos cardiovasculares relacionou-se de maneira aproximadamente linear com o LDL plasmático obtido em uma faixa de concentrações de aproximadamente 1,8-4,9 mmol/l, e a taxa de eventos fica na mesma proporção em pacientes tratados com placebo e com estatinas, sugerindo que a LDL plasmática é um marcador substituto válido para o risco cardiovascular, neste contexto.

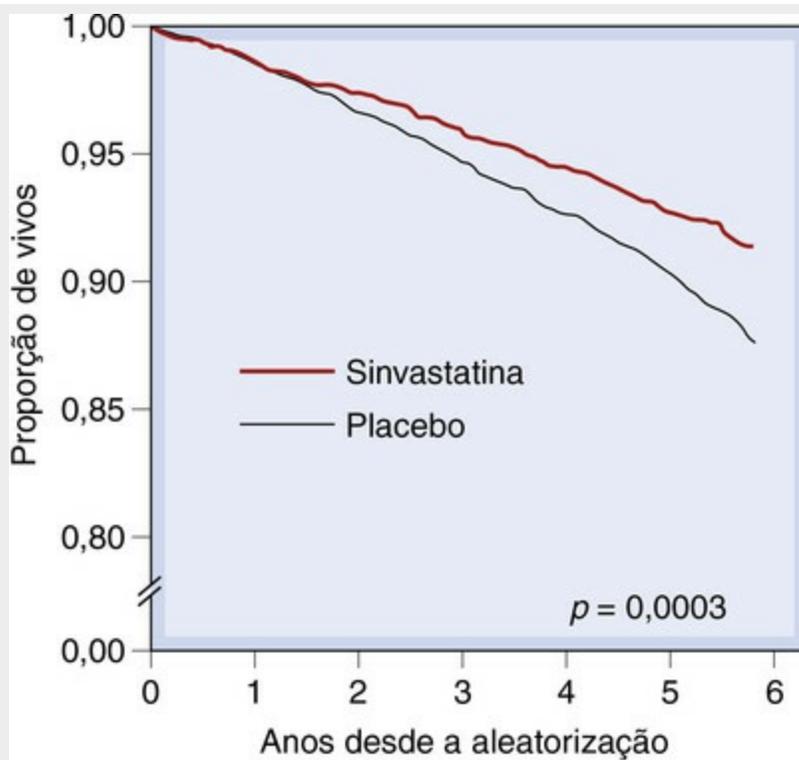


FIG. 23.2 Sobrevida em pacientes com coronariopatia e colesterol sérico de 5,5-8,0 mmol/l tratados com placebo ou com sinvastatina. O risco relativo de morte no grupo da sinvastatina foi de 0,70 (0,58-0,85 com 95% de intervalo de confiança). (Com base no estudo 4S 1994 Lancet 344, 1383-1389.)

Outras ações das estatinas

Produtos da via do mevalonato reagem com a proteína (“lipidação”, que é a adição de grupos hidrofóbicos como prenil ou farnesil a uma proteína). Algumas importantes enzimas ligadas à membrana (p. ex., NO sintase endotelial; [Cap. 20](#)) são modificadas dessa maneira. Os ácidos graxos servem como âncoras, fixando a enzima em organelas como as cavéolas e o aparelho de Golgi. Conseqüentemente, na atualidade há grande interesse nos efeitos das estatinas não relacionados ou indiretamente relacionados com seu efeito sobre o LDL plasmático (algumas vezes denominados efeitos *pleiotrópicos*). Algumas dessas ações são indesejáveis (p. ex., a HMG-CoA redutase orienta as células germinativas primordiais em migração, estando contraindicado o uso de estatinas durante a gravidez), mas algumas oferecem promessa terapêutica, por exemplo, na doença de Alzheimer em que o papel das estatinas é controverso e na prevenção do câncer de próstata. Tais ações potencialmente benéficas incluem:

- melhora da função endotelial;
- redução da inflamação vascular;
- redução da agregação plaquetária;
- aumento da neovascularização em tecido isquêmico;
- aumento de células progenitoras endoteliais circulantes;
- estabilização da placa aterosclerótica;
- efeitos antitrombóticos;
- aumento da fibrinólise;
- inibição da migração de células germinativas durante o desenvolvimento;

- imunossupressão;
- proteção contra sepse.

Não se sabe em que grau estes efeitos contribuem para as ações antiateromatosas das estatinas.

Farmacocinética

As estatinas de ação curta são dadas por via oral, à noite, para reduzir o pico matinal de síntese de colesterol. São bem absorvidas e extraídas pelo fígado, seu local de ação, e sofrem extenso metabolismo pré-sistêmico por meio das vias citocromo P450 e glicuronidação. A sinvastatina é um pró-fármaco inativo de lactona; é metabolizada no fígado dando origem à sua forma ativa, o ácido graxo β -hidroxilado correspondente.

Efeitos adversos

As estatinas são bem toleradas; entre os efeitos indesejáveis leves citam-se dor muscular (mialgia), desconforto gastrointestinal, elevação das concentrações plasmáticas de enzimas hepáticas, insônia e *rash* cutâneo. Efeitos adversos mais sérios são raros, mas incluem o dano do músculo estriado (miosite que, quando é grave, é descrita como rabdomiólise) e angioedema. A miosite é um efeito das estatinas como classe, e também ocorre com outros redutores de lipídeos (especialmente os fibratos) e está relacionada com a dose.³ É mais comum nos pacientes com baixa massa corporal magra ou hipotireoidismo não controlado.



Usos clínicos dos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, p. ex., sinvastatina, atorvastatina)

- Prevenção secundária de infarto do miocárdio e de AVC em pacientes com doença aterosclerótica sintomática (p. ex., angina, eventos isquêmicos transitórios ou após infarto do miocárdio ou AVC).
- Prevenção primária de doença arterial em pacientes de alto risco em razão de concentração elevada de colesterol sérico, especialmente se houver outros fatores de risco para aterosclerose tais como diabetes (Cap. 31) ou insuficiência renal (Cap. 29). Tabelas (disponíveis, por exemplo, no *British National Formulary*) são usadas para visar ao tratamento daqueles com risco mais alto.
- A **atorvastatina** reduz o colesterol sérico em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.
- Em dislipidemia grave resistente a fármacos (p. ex., hipercolesterolemia familiar heterozigota), o tratamento com estatinas é combinado com **ezetimiba**.
- É contraindicada durante a gravidez.

Fibratos

Estão disponíveis vários derivados do ácido fólico (fibratos), incluindo **bezafibrato**, **ciprofibrato**, **genfibrozila**, **fenofibrato** e **clofibrato**. Eles reduzem acentuadamente o VLDL circulante e, portanto, os triglicerídeos, com redução modesta (cerca de 10%) do LDL e aumento de aproximadamente 10% do HDL. Seu mecanismo de ação é complexo (Fig. 23.1). São agonistas dos receptores nucleares PPAR α ⁴ (Cap. 3); em seres humanos, os principais efeitos são de aumento da transcrição dos genes de lipoproteína lipase, apoA1 e apoA5. Aumentam a captação hepática de LDL. Além dos efeitos sobre lipoproteínas, os fibratos reduzem a proteína C-reativa e o fibrinogênio plasmáticos, aumentam a tolerância à glicose e inibem a inflamação da musculatura lisa vascular por inibição da expressão do fator de transcrição nuclear NF κ B (Cap. 3). Assim como ocorre com os efeitos pleiotrópicos das estatinas (pág. 289), existe grande interesse nessas ações, embora, novamente, ainda não se saiba se essas ações são clinicamente importantes.

▼ Em um estudo, a genfibrozila reduziu a coronariopatia em aproximadamente um terço, em comparação com o placebo, em homens de meia-idade com hiperlipoproteinemia primária, porém não foi observada melhora da sobrevida com o fibrato. Um ensaio com cerca de 2.500 homens portadores de coronariopatia e com HDL e LDL baixos, mostrou que a genfibrozila aumentou o HDL e reduziu a coronariopatia e o AVC. As taxas de eventos foram correlacionadas com as alterações do HDL, mas não com os triglicerídeos ou o LDL, sugerindo que o aumento do HDL com um fibrato reduz o risco vascular.

Efeitos adversos

A rabdomiólise é incomum, mas pode ser grave, originando insuficiência renal aguda associada à excreção de proteínas musculares pelos rins, especialmente a mioglobina. Ocorre particularmente em pacientes com comprometimento renal, devido à redução da ligação proteica e eliminação deficiente de fármacos. Os fibratos devem ser evitados em tais pacientes e também em alcoólatras, que possuem predisposição a hipertrigliceridemia, porém apresentam risco de rabdomiólise.⁵ Em raros casos as estatinas podem também causar rabdomiólise (pág. 289), e, portanto, o uso combinado de fibratos com essa classe de fármacos é desaconselhável (embora às vezes alguns especialistas o façam). Os sintomas gastrointestinais, prurido e *rash* são mais comuns do que com as estatinas. O clofibrato predispõe a cálculos biliares e, portanto, seu uso está restrito a pacientes que sofreram colecistectomia (p. ex., remoção da vesícula biliar).



Usos clínicos dos fibratos (p. ex., genfibrozila, fenofibrato)

- Dislipidemia mista (p. ex., elevação dos triglicerídeos séricos, bem como do colesterol), desde que essas taxas não tenham sido causadas por consumo excessivo de álcool. O **fenofibrato** é uricosúrico, o que pode ser útil quando coexistir hiperuricemia com dislipidemia mista.

- Em pacientes com baixo nível de lipoproteína de alta densidade e alto risco de doença aterosclerótica (muitas vezes diabéticos tipo 2; [Cap. 31](#)).
- Combinados com outros redutores de lipídeos em pacientes com dislipidemia grave resistente a tratamento. Este esquema, contudo, aumenta o risco de rabdomiólise.

Fármacos que inibem a absorção do colesterol

Historicamente, as resinas de ligação a sais biliares (p. ex., **colestiramina**, **colestipol**) eram os únicos agentes disponíveis para reduzir a absorção do colesterol e estavam entre os poucos meios para redução do colesterol plasmático. Administrados por via oral, sequestram sais biliares no intestino e previnem sua reabsorção e recirculação entero-hepática ([Fig. 23.1](#)). A concentração de HDL não se altera, e causam aumento indesejado de triglicerídeos.

▼ O ensaio realizado pela *American Lipid Research Clinics* em homens de meia-idade com hipercolesterolemia primária mostrou que a adição de uma resina ao tratamento dietético levou a uma redução do colesterol plasmático e a queda de 20 a 25% de doenças coronarianas crônicas após 7 anos, porém nenhum estudo demonstrou melhora na sobrevivência. A redução na absorção de colesterol exógeno e o aumento do metabolismo do colesterol endógeno em sais biliares no fígado causam aumento da expressão de receptores de LDL nos hepatócitos e, portanto, aumentam a depuração de LDL do sangue, com redução da concentração plasmática de LDL. As resinas são viscosas, de gosto desagradável e muitas vezes causam diarreia. Interferem com a absorção de vitaminas lipossolúveis e de *diuréticos tiazídicos* ([Caps. 22, 29 e 58](#)), digoxina ([Cap. 21](#)) e varfarina ([Cap. 24](#)). Estes fármacos devem, portanto, ser administrados 1 hora antes ou 4-6 horas após a resina. Com a introdução das estatinas, seu uso no tratamento de dislipidemia foi amplamente relegado a tratamento adicional em casos de pacientes com doença grave (p. ex., HF) e (um uso separado) para o tratamento de sintomas associados aos sais biliares como prurido e diarreia – ver o quadro clínico adiante. O **colesevelam** (de introdução recente) é menos viscoso (a dose diária é de até 4 g, em comparação com a dose de até 36 g da colestiramina), porém mais caro. Subsequentemente, esteróis e estanois de plantas estão sendo comercializados; esses são isolados da polpa da madeira e usados na fabricação de margarinas e iogurtes. Causam discreta redução do colesterol plasmático e possuem sabor melhor do que as resinas.⁶ Os ésteres de fitosterol e o fitostanol interferem com a apresentação micelar dos esteróis à superfície do enterócito, reduzindo a absorção de colesterol e, portanto, a via exógena.

⁶ Isso, entretanto, não tem grande peso.

A ezetimiba pertence ao grupo de azetidionas inibidoras da absorção de colesterol e é usada como coadjuvante à dieta e ao uso de estatinas na hipercolesterolemia. No duodeno, inibe a absorção de colesterol (e de estanois vegetais) por bloqueio de uma proteína transportadora (NPC1L1) nas microvilosidades (borda em escova) dos enterócitos, sem afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, triglicerídeos ou ácidos biliares. Devido à sua alta potência em comparação com as resinas (uma dose diária de 10 mg), deveria representar um avanço útil como substituta das resinas na complementação do tratamento com estatinas em pacientes com dislipidemia grave. Está em andamento um estudo que avalia seu efeito no desempenho cardiovascular e os resultados são ansiosamente aguardados.

A ezetimiba é administrada por via oral e absorvida nas células epiteliais do intestino, onde se localiza nas microvilosidades, que se presume ser seu ponto de ação. Também é extensamente (> 80%) metabolizada, originando um metabólito ativo. A recirculação êntero-hepática faz com que sua eliminação seja lenta. A meia-vida terminal é de aproximadamente 22 horas. Passa para o leite (pelo menos em estudos animais) e está contraindicada para lactantes. É em geral bem tolerada, mas pode causar diarreia, dor abdominal ou cefaleia; foram relatados *rash* e angioedema.



Usos clínicos dos fármacos que reduzem a absorção do colesterol: ezetimiba ou resinas ligantes de ácidos biliares (p. ex., colestiramina)

- Em acréscimo a uma estatina quando a resposta tiver sido inadequada (**ezetimiba**).
 - Para hipercolesterolemia, quando uma estatina estiver contraindicada.
 - Usos não relacionados com aterosclerose incluem:
 - prurido em pacientes com obstrução biliar parcial (resina ligadora de ácidos biliares)
 - diarreia por ácidos biliares, por exemplo, causada por neuropatia diabética (resina ligadora de ácidos biliares).

Ácido nicotínico

▼ O ácido nicotínico é uma vitamina e, como tal, é essencial para muitos processos metabólicos importantes. Bem à parte disto, tem sido usado em quantidades de gramas como agente redutor de lipídeos. É convertido em nicotinamida, que inibe a secreção hepática de VLDL (Fig. 23.1), com conseqüente redução de triglicerídeos e LDL circulantes, incluindo Lp(a) e aumento do HDL. O mecanismo ainda não está elucidado, mas acredita-se que seja iniciado por um efeito sobre a lipólise através de um receptor órfão acoplado à proteína G denominado HM74A e presente nas membranas de adipócitos. Os efeitos adversos incluem rubores, palpitações e distúrbios gastrointestinais. Infelizmente, a adição de ácido nicotínico a uma estatina não melhora o desempenho cardiovascular, mas aumenta os efeitos adversos graves (estudo HSP2-THRIVE).

Derivados de óleo de peixe

▼ Os triglicerídeos ômega-3 marinhos reduzem as concentrações plasmáticas de triglicerídeos, mas aumentam o colesterol. As concentrações plasmáticas de triglicerídeos se associam menos fortemente à coronariopatia do que o colesterol, mas há evidências epidemiológicas de que comer peixe regularmente de fato reduz a cardiopatia isquêmica, e a suplementação da dieta com ácidos graxos ω -3 poli-insaturados (PUFAs, do inglês, *polyunsaturated fatty acids*) melhora a sobrevida em pacientes com histórico de infarto do miocárdio recente ([GISSI-Prevenzione Investigators, 1999](#)). O mecanismo pode ser os potentes efeitos antiarrítmicos dos PUFAs. O mecanismo de ação do óleo de peixe sobre as concentrações plasmáticas de triglicerídeos é desconhecido. O óleo de peixe é rico em PUFAs, incluindo ácidos eicosapentaenoico e docosaexaenoico, e tem outros efeitos potencialmente importantes, como a inibição da função plaquetária, prolongamento do tempo de sangramento, efeitos anti-inflamatórios e redução do fibrinogênio plasmático. O ácido eicosapentaenoico é substituído do ácido araquidônico nas membranas celulares e dá origem a prostaglandinas e tromboxanos de três séries e leucotrienos de cinco séries ([Cap. 17](#)). Essa é provavelmente a razão de seus efeitos sobre a hemostasia, dado que o tromboxano A_3 é muito menos ativo como agente agregante plaquetário que o tromboxano A_2 , ao passo que a PGI_3 tem potência semelhante à da PGI_2 como inibidor da função plaquetária. A alteração da biossíntese dos leucotrienos é o que provavelmente fundamenta parte dos efeitos anti-inflamatórios do óleo de peixe; a produção de resolvinas a partir do ácido eicosapentaenoico ([Cap. 17](#)) também é importante. Este é contraindicado para pacientes com hiperlipoproteinemia tipo IIa em razão do aumento de LDL que provoca. No Reino Unido está autorizada uma preparação de etil ésteres de ácidos ômega-3 para prevenção de eventos recorrentes depois de infarto do miocárdio em conjunção com o tratamento da hipertrigliceridemia; causa menor aumento de LDL e menos problemas com o odor de peixe, ganho de peso e dispepsia do que as preparações de óleo de peixe mais antigas.

Outras terapias novas em desenvolvimento incluem fármacos que inibem a síntese de esqualeno, inibidores da proteína de transporte microssômico (MTP) e fármacos que alteram a apoB. Entre os fármacos que alteram a apoB, o **mipomersen**, aprovado nos EUA, mas não na Europa, para uma única indicação, a hipercolestolemia familiar homozigótica (FH), é um oligonucleotídeo antissenso complementar à região do mRNA, que codifica a apoB-100 que, por sua vez, inibe a síntese de apoB-100 e de LDL. Modificações químicas ([Cap. 59](#)) conferem ao mipomersen resistência à degradação por nucleases, permitindo que seja administrado uma vez por semana, como adjunto de outro tratamento para a FH homozigótica. Este se acumula no fígado, que é o local da sua ação mas também da sua toxicidade – a hepatotoxicidade é ainda uma preocupação dos reguladores.

A **lomitapida** também foi recentemente aprovada como adjunto de outro tratamento

para a FH homozigótica. É uma pequena molécula inibidora da proteína de transporte microssômico de triglicerídeos (MTP). A MTP tem um papel chave na montagem e liberação na circulação de lipoproteínas que contêm apoB, e a inibição dessa proteína reduz significativamente os níveis de lipídeos no sangue. Esta ação contrasta com outros fármacos que diminuem os lipídeos, mas que atuam principalmente por meio do aumento da captura de LDL em vez da redução da secreção hepática de lipoproteína. A lomitapida é administrada por via oral uma vez por dia e a dose é individualizada de acordo com a forma como é tolerada.



Fármacos na dislipidemia

Os principais fármacos usados em pacientes com dislipidemias são:

- Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, p. ex., **sinvastatina**): inibem a síntese de colesterol, por aumento da expressão de receptores para lipoproteínas de baixa densidade (LDL) nos hepatócitos e, conseqüentemente, aumento da captação do LDL-colesterol (LDL-C) hepático. Reduzem eventos cardiovasculares e prolongam a vida em indivíduos de risco. Na clínica, compõem a classe de fármacos mais importantes usados no tratamento de dislipidemias. Os efeitos adversos incluem mialgias (raramente, lesão muscular grave) e elevação das enzimas hepáticas.
 - Fibratos (p. ex., **genfibrozila**): ativam os receptores PPAR α , aumentam a atividade da lipoproteína lipase, diminuem a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade e aumentam a depuração de LDL-C pelo fígado. Reduzem acentuadamente os triglicerídeos no sangue e aumentam discretamente o colesterol com lipoproteína de alta densidade. Os efeitos adversos incluem lesão muscular.
 - Agentes que interferem com a absorção de colesterol, geralmente em associação com dieta mais estatina:
 - **ezetimiba**
 - alimentos enriquecidos com estanois
 - resinas ligantes de ácidos biliares (p. ex., **colestiramina**, **colesevelam**).
- Derivados de óleo de peixe – etil ésteres de ácidos ômega-3.
- O **mipomersen** e a **lomitapida** foram recentemente introduzidos como adjuntos no tratamento de pacientes com a rara forma homozigótica de hipercolestolemia familiar.

Referências e leitura complementar

Aterosclerose e dislipidemia

- Brown, M. S., Goldstein, J. L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232:34–47. (Clássico dos ganhadores do Prêmio Nobel; ver Goldstein J.L., Brown M.S., 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343: 425-430)
- Durrington, P.N. Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management, third ed., London: Hodder Arnold, 2005. (Livro especializado de muito fácil compreensão)
- Ross, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*. 1999; 340:115–126.
- Stein, O., Stein, Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005; 178:217–230. (Proteínas de transferência de lipídeos - ACAT, CETP, LCAT e PLTP - e o potencial terapêutico de suas modulações)

Estatinas

- Hague, W., Emberson, J., Ridker, P. M. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute events. *N. Engl. J. Med.*. 2001; 344:1959–1965. (As estatinas podem ser eficazes na prevenção de eventos coronarianos em indivíduos com concentrações indetectáveis de lipídeos no soro, mas com proteína C-reativa elevada, um marcador de inflamação e fator de risco para doença coronariana)
- Liao, J. K., Laufs, U. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*. 2005; 45:89–118. (“Muitos efeitos pleiotrópicos são mediados pela inibição de isoprenoides, que servem como ligações lipídicas para as moléculas de sinalização intracelular. Em particular, a inibição de pequenas proteínas de ligação ao GTP, Rho, Ras, e Rac, cuja localização na membrana e função dependem de isoprenilação, pode ter papel importante na mediação dos efeitos pleiotrópicos das estatinas”)
- Merx, M. W., Liehn, E. A., Graf, J., et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation*. 2005; 112:117–124. (As estatinas oferecem potencial para o tratamento eficaz contra a sepse)
- Van Doren, M., Broihier, H. T., Moore, L. A., et al. HMG-CoA reductase guides migrating primordial germ cells. *Nature*. 1998; 396:466–469. (A expressão regulada da HMG-CoA redutase fornece um guia espacial para a migração de células germinativas primordiais)
- Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 103:2885–2890. (Pode participar do reparo após lesão isquêmica)

Outras terapias

Ácido nicotínico

- Canner, P. L., Furberg, C. D., Terrin, M. L., et al. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am. J. Cardiol.*. 2005; 95:254–257. (O Coronary Drug Project, realizado entre 1966 e 1974, foi um teste randomizado, duplo-cego e com controle de placebo em 8.341 homens com infarto do miocárdio prévio; o ácido nicotínico reduziu significativamente a mortalidade ao longo dos 6,2 anos de tratamento além de mais 9 anos de acompanhamento após o teste)
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur. Heart J.*. 2013; 34:1279–1291.

Fibratos

- Bloomfield Rubins, H., Davenport, J., Babikian, V., et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001; 103:2828–2833. (Evidência de que o aumento do HDL leva ao derrame)
- Gervois, P., Torra, I. P., Fruchart, J. C., et al. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin. Chem. Lab. Med.*. 2000; 38:3–11. (Revisão)

Óleo de peixe

- GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell’Infarto Miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354:447–455. (11.324 pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio foram aleatoriamente designados a suplementos de ω -3 PUFA, 1 g por dia, vitamina E, ambos, ou nenhum por 3,5 anos. O desfecho primário foi óbito, infarto do miocárdio não fatal e derrame combinado. A suplementação dietética com ω -3 PUFA levou a um benefício, clínica e estatisticamente, significativo. A vitamina E não demonstrou benefícios)

Ezetimiba

- Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-Levonas, A. O., et al. Ezetimibe - a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin. Pharmacokinetics*. 2005; 44:467–494.

Lomitapida

- Cuchel, M., Meagher, E. A., du Toit Theron, H., et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381:40–46. (Ver também o editorial que o acompanha: Raal, F.J., pp. 7-8.)

Mipomersen

- Merki, E., Graham, M. J., Mullick, A. E. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic

Terapias em potencial

Duffy, D., Rader, D. J. Update on strategies to increase HDL quantity and function. *Nature. Rev. Cardiol.* 2009; 6:455–463.

de Medina, P., Payrá, B. L., Bernad, J., et al. Tamoxifen is a potent inhibitor of cholesterol esterification and prevents the formation of foam cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308:1542–1548. (*Modelagem molecular revela similaridade entre o tamoxifeno e o inibidor de ACAT*)

Wierzbicki, A. S. Lipid lowering therapies in development. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2004; 13:1405–1408.

³A **cerivastatina** é uma estatina potente, inicialmente recomendada em dose relativamente alta, e que foi retirada em função de rabdomiólise que ocorriam particularmente em pacientes tratados com a genfibrozila – discutida mais adiante neste capítulo.

⁴PPAR' significa *peroxisome proliferator-activated receptors* (receptores ativados por proliferador de peroxissomos) – nem pergunte! (Os peroxissomos são organelas ausentes em células humanas, portanto há aqui um problema de nomenclatura!). As tiazolidinadionas, empregadas no tratamento do diabetes, atuam em receptores PPAR γ , que são correlatos; [Cap. 31](#).

⁵Por várias razões, inclusive tendência a permanecer imóvel durante períodos prolongados com convulsões generalizadas subsequentes, e *delirium tremens*.

Hemostasia e trombose

Considerações gerais

Este capítulo resume as principais características da coagulação sanguínea, da função plaquetária e da fibrinólise. Esses processos fazem parte da hemostasia e da trombose, e constituem as bases para a compreensão das doenças hemorrágicas (p. ex., hemofilia) e trombóticas, tanto arteriais (p. ex., acidente vascular cerebral trombótico, infarto do miocárdio) como venosas (p. ex., trombose venosa profunda, embolismo pulmonar). Em razão da prevalência de doença trombótica, damos ênfase a anticoagulantes, fármacos antiplaquetários e fibrinolíticos, que são especialmente importantes.

Introdução

A hemostasia é a interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesados e é essencial à vida. Um ferimento causa vasoconstrição, acompanhada de:

- adesão e ativação de plaquetas;
- formação de fibrina.

A ativação de plaquetas leva à formação de um tampão hemostático, que interrompe o sangramento e, em seguida, é reforçado pela fibrina. A importância relativa de cada processo depende do tipo de vaso (arterial, venoso ou capilar) que foi lesado.

A trombose é a formação patológica de um tampão “hemostático” dentro da vasculatura na ausência de sangramento (“hemostasia no local errado”). Há cerca de um século, Rudolph Virchow definiu três fatores predisponentes – a “tríade de Virchow”: *lesão da parede vascular* – por exemplo, quando uma placa ateromatosa se rompe ou sofre erosão; *alteração do fluxo arterial* – por exemplo, na aurícula atrial esquerda durante a fibrilação atrial, ou nas veias dos membros inferiores ao sentar erradamente após uma longa caminhada; e *coagulabilidade anormal* do sangue – como ocorre, por exemplo, nos últimos estágios da gravidez ou durante o tratamento com alguns anticoncepcionais orais (Cap. 35). O aumento da coagulabilidade pode ser hereditário e, nesses casos, é denominado *trombofilia*. Um *trombo*, que se forma *in vivo*, deve ser diferenciado de um *coágulo*, que se forma no sangue *in vitro* (por exemplo, em um tubo de vidro). Os coágulos são amorfos e consistem em uma trama difusa de fibrina na qual os eritrócitos e leucócitos são aprisionados indiscriminadamente. Por outro lado, trombos venosos e arteriais possuem características distintas.

Um *trombo arterial* (Fig. 24.1) é composto pelo trombo branco, que consiste,

principalmente, em plaquetas em uma trama de fibrina. Geralmente ele está associado à aterosclerose e pode interromper o fluxo sanguíneo, causando isquemia ou morte (infarto) do tecido a distância. O trombo venoso é composto de um “trombo vermelho” e consiste em uma cabeça branca pequena e uma cauda longa vermelha, de consistência semelhante à gelatina, com composição parecida à do coágulo sanguíneo, que se projeta ao longo do fluxo. O trombo pode soltar-se do local que está aderido e flutuar pela circulação formando um êmbolo; os êmbolos venosos geralmente se alojam na artéria pulmonar (“embolismo pulmonar”), enquanto os trombos provenientes do lado esquerdo do coração ou da artéria carótida geralmente se alojam em uma artéria, no cérebro ou em outros órgãos, causando morte, acidente vascular ou outra grave consequência.

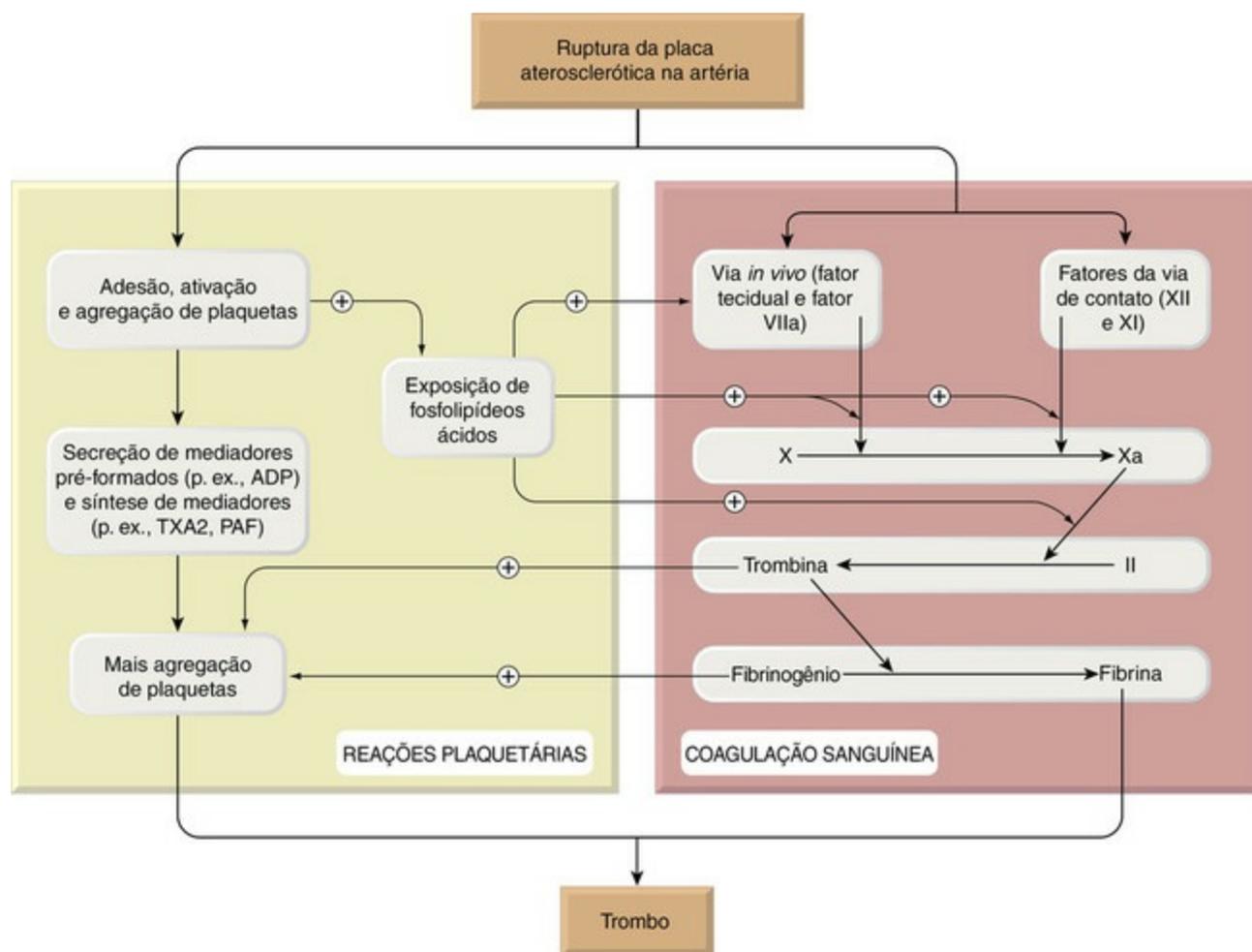


FIG. 24.1 Principais eventos na formação do trombo arterial.

A exposição de fosfolípidos ácidos durante a ativação de plaquetas fornece uma superfície sobre a qual os fatores IXa e VIIa interagem com o fator X; o fator Xa, então, interage com o fator II, conforme ilustrado em mais detalhes na [Figura 24.4](#). A ativação do fator XII também inicia a via fibrinolítica, que é mostrada na [Figura 24.10](#). (Uma série similar de eventos ocorre quando há lesão vascular, levando à hemostasia.) PAF, fator ativador de plaquetas; TXA₂, tromboxano A₂.

O tratamento farmacológico para promover a hemostasia (p. ex., fármacos antifibrinolíticos e hemostáticos; ver pág. 307) é indicado quando houver um defeito no processo essencial (p. ex., fatores de coagulação na hemofilia ou após terapia anticoagulante excessiva), ou quando se tornar difícil controlar a hemorragia após

cirurgia ou na menorragia. O tratamento farmacológico para tratar ou prevenir a trombose ou o tromboembolismo é usado com frequência, pois tais doenças são comuns e, também, graves. Os fármacos afetam a hemostasia e a trombose de três formas distintas, ao influenciar:

- a coagulação sanguínea (formação de fibrina);
- a função plaquetária;
- a remoção da fibrina (fibrinólise).

Coagulação sanguínea

Cascata da coagulação

A coagulação sanguínea é a conversão de sangue líquido em coágulo. O evento principal é a conversão de *fibrinogênio* solúvel em fibras insolúveis de *fibrina* por ação da trombina, o último passo de uma complexa cascata enzimática. Os componentes (chamados fatores) estão presentes no sangue como precursores inativos (zimogênios) de enzimas proteolíticas e cofatores. Estes são ativados por proteólise, sendo as formas ativas designadas pelo sufixo “a”. Os fatores XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina (IIa) são todas serina-proteases. A ativação de pequenas quantidades de cada fator catalisa a formação de quantidades maiores do fator seguinte, que catalisa a formação de quantidades ainda maiores do próximo, e, assim, sucessivamente; conseqüentemente, a cascata funciona como um mecanismo de amplificação.¹ Como é de se esperar, essa cascata enzimática em aceleração precisa ser controlada por inibidores, caso contrário todo o sangue no corpo se solidificaria dentro de minutos após o início do processo hemostático. Um dos fatores mais importantes é a *antitrombina III*, que neutraliza todas as serina-proteases da cascata. O endotélio vascular também limita a extensão do trombo ativamente (págs. 295-296).

Duas vias principais de formação de fibrina foram descritas tradicionalmente (chamadas de “intrínseca” – porque todos os componentes estão presentes no sangue – e a outra de “extrínseca” – porque alguns componentes vêm de fora do sangue). A via intrínseca ou via “de contato” é ativada quando o sangue extravasado entra em contato com uma superfície artificial como o vidro, mas fisiologicamente o sistema funciona como uma única *via in vivo* (Fig. 24.2). O dano no tecido expõe o sangue ao *fator tecidual*, iniciando o processo e levando à produção de uma pequena quantidade de trombina. Esta atua através de inúmeros mecanismos de retroalimentação positiva (sobre Va, VIIIa e plaquetas) que amplificam e propagam o processo com a produção de mais trombina.

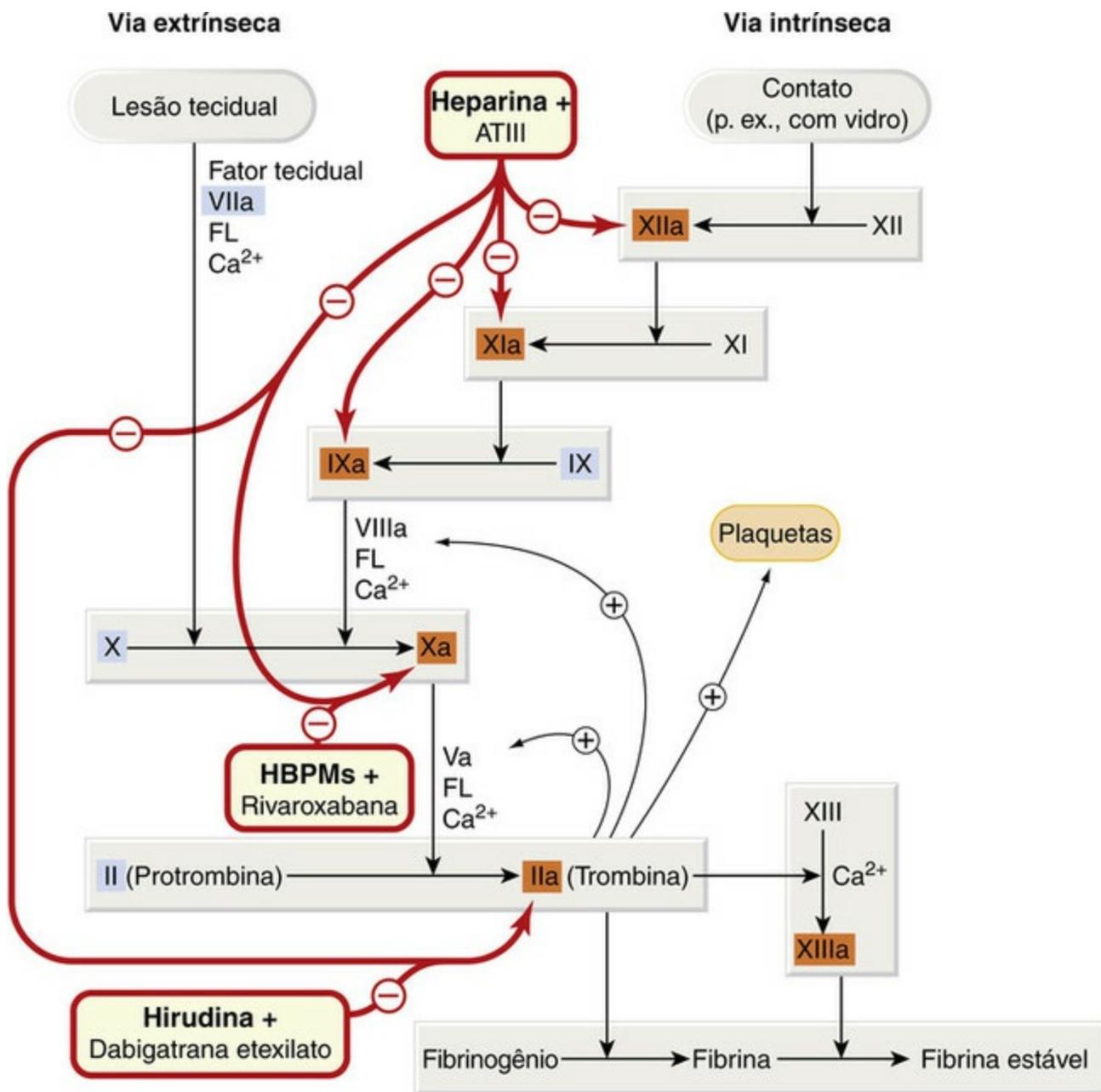


FIG. 24.2 A cascata da coagulação: locais de ação dos fármacos anticoagulantes. Os anticoagulantes orais interferem com a γ -carboxilação pós-translacional dos fatores II, VII, IX e X (mostrados nos quadros azuis); ver Figura 24.4. As heparinas ativam a antitrombina III. ATIII, antitrombina III; HBPMs, heparinas de baixo peso molecular; FL, fosfolípido carregado negativamente fornecido pelas plaquetas ativadas.

▼ O “fator tecidual” é o receptor celular para o fator VII, que, na presença de Ca^{2+} , sofre uma transição do local ativo. Isso resulta na ativação autocatalítica rápida de fator VII em VIIa. O complexo fator tecidual-VIIa ativa o fator IX e o fator X. Fosfolípídeos ácidos funcionam como *catalisadores de superfície*. Eles se tornam disponíveis durante a ativação de plaquetas, que expõe fosfolípídeos ácidos (especialmente a fosfatidilserina), e estes ativam vários fatores de coagulação, justapondo-os intimamente na forma de complexos funcionais. As plaquetas também contribuem através da secreção de fatores de coagulação, como o fator Va e o fibrinogênio. A coagulação é sustentada pela geração de mais fator Xa pelo complexo IXa-VIIIa- Ca^{2+} -fosfolípídeo. Isso é necessário porque o complexo fator tecidual-VIIa é rapidamente

inativado no plasma pelo inibidor da via do fator tecidual e pela antitrombina III. O fator Xa, em presença de Ca^{2+} , fosfolípídeo e fator Va, ativa a protrombina em trombina, a principal enzima da cascata. A via de *contato* (intrínseca) começa quando o fator XII (fator de Hageman) se adere a uma superfície de carga negativa e converge com a via *in vivo* no estágio da ativação do fator X (Fig. 24.2). A parte proximal dessa via não é crucial para a coagulação *in vivo*.² As duas vias não estão inteiramente separadas mesmo antes de convergirem, e várias alças de retroalimentação positiva promovem a coagulação.

²O Sr. Hageman (o paciente com deficiência no fator XII, que recebeu seu nome) faleceu não devido a sangramento excessivo, mas de embolismo pulmonar: a deficiência de fator XII não leva à anomalia de sangramento.

O papel da trombina

A trombina (fator IIa) cliva o fibrinogênio, produzindo fragmentos que se polimerizam para formar fibrina. Ela também ativa o fator XIII, uma *fibrinolisase* que fortalece as ligações fibrina-fibrina, de modo a estabilizar o coágulo. Além da coagulação, a trombina também promove agregação de plaquetas, estimula a proliferação celular e modula a contração de músculo liso. Paradoxalmente, pode inibir, assim como promover, a coagulação (págs. 295-296). Os efeitos da trombina sobre as plaquetas e o músculo liso são iniciados pela interação com receptores ativados por protease (RAPs; Cap. 3) específicos, que pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G. Os RAPs iniciam respostas celulares que contribuem não apenas para a hemostasia e a trombose, mas também para a inflamação e, talvez, a angiogênese. O mecanismo de transdução do sinal não é usual: a ativação do receptor requer proteólise pela trombina do domínio N-terminal extracelular do receptor, revelando uma nova sequência N-terminal que atua como um “agonista aprisionado” (Fig. 3.7).



Hemostasia e trombose

- Hemostasia é a interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesados e é essencial à sobrevivência. Os fenômenos principais são:
 - adesão e ativação de plaquetas
 - coagulação sanguínea (formação de fibrina).
- A trombose é uma condição patológica resultante da inadequada ativação dos mecanismos hemostáticos:
 - a trombose venosa geralmente está associada a estase sanguínea; um trombo venoso possui um pequeno componente de plaquetas e um grande componente de fibrina
 - a trombose arterial geralmente está associada a aterosclerose e o trombo possui um grande componente plaquetário.
- Uma porção do trombo pode destacar-se, viajar na forma de um êmbolo e alojar-se a

distância, causando isquemia e/ou infarto.

Endotélio vascular na hemostasia e na trombose

O endotélio vascular, o continente do sangue circulante, pode mudar focalmente de uma estrutura não trombogênica para uma trombogênica em resposta a diferentes necessidades. Normalmente, ele fornece uma superfície não trombogênica em virtude do *heparan sulfato* da membrana, um glicosaminoglicano relacionado à heparina que é um cofator da antitrombina III, tal como a heparina. O endotélio, portanto, desempenha um papel essencial na prevenção da ativação de plaquetas intravasculares e na coagulação. Entretanto, ele também tem um papel ativo na hemostasia, por meio da síntese e do armazenamento de vários componentes hemostáticos essenciais; o fator de von Willebrand,³ o fator tecidual e o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI, do inglês, *plasminogen activator inhibitor*)-1 são particularmente importantes. O PAI-1 é secretado em resposta à *angiotensina IV*, cujos receptores se encontram nas células endoteliais, como um elo entre o sistema renina-angiotensina (Cap. 22) e a trombose. Esses fatores pró-trombóticos estão envolvidos, respectivamente, na adesão de plaquetas e na coagulação e estabilização do coágulo. Entretanto, o endotélio também está implicado na limitação do trombo. Nesse contexto, ele produz prostaglandina (PG) I₂ (prostaciclina; Cap. 17) e óxido nítrico (NO; Cap. 20); converte o ADP, que causa agregação plaquetária, em adenosina, que a inibe (Cap. 16); sintetiza o *ativador de plasminogênio tecidual* (tPA; ver págs. 304-306); e expressa a *trombomodulina*, um receptor para a trombina. Após a combinação com a trombomodulina, a trombina ativa um anticoagulante, a *proteína C*. A proteína C ativada, auxiliada por seu cofator, a proteína S, inativa os fatores Va e VIIa. Esse mecanismo é considerado importante fisiologicamente, porque uma mutação de ocorrência natural do gene que codifica para o fator V (fator V de Leiden), que confere resistência à proteína C ativada, resulta na forma reconhecidamente mais comum de trombofilia hereditária.

Endotoxinas e várias citocinas, inclusive o fator de necrose tumoral, alteram o equilíbrio das funções endoteliais pró-trombóticas e antitrombóticas em direção à trombose pela perda de heparan (ver anteriormente) e aumentam a expressão de fator tecidual, além de comprometer a função do NO. Se outros mecanismos limitadores da coagulação também estiverem ausentes ou exauridos, pode resultar uma *coagulação intravascular disseminada*. Essa é uma complicação grave da sepse e de certas neoplasias, e o tratamento principal é a correção da doença de base.



Coagulação sanguínea (formação de fibrina)

O sistema da coagulação consiste em uma cascata de enzimas proteolíticas e cofatores.

- Precursores inativos são ativados em série, cada um originando mais quantidade do fator seguinte.

- A última enzima, a trombina, derivada da protrombina (II), converte o fibrinogênio solúvel (I) em uma trama de fibrina insolúvel na qual as células sanguíneas são aprisionadas, formando o coágulo.
- Existem duas vias na cascata:
 - a via *in vivo* (extrínseca)
 - a via de contato (intrínseca).
- Ambas as vias resultam na ativação do fator X para Xa, o qual então converte a protrombina em trombina.
- Íons cálcio e fosfolipídeos (FLs) carregados negativamente (FL) são essenciais para três etapas, que são as ações do:
 - fator IXa sobre o X
 - fator VIIa sobre o X
 - fator Xa sobre o II.
- O FL é fornecido pelas plaquetas ativadas que aderem à parede do vaso lesado.
- Alguns fatores promovem coagulação por meio da ligação a FLs e a um fator serina-protease; por exemplo, o fator Va na ativação do II pelo Xa, ou o fator VIIIa na ativação do X pelo IXa.
- A coagulação sanguínea é controlada por:
 - inibidores enzimáticos (p. ex., antitrombina III)
 - fibrinólise.

Fármacos que atuam na cascata da coagulação

São os fármacos utilizados para modificar a cascata, seja quando existe defeito na coagulação ou quando há coagulação indesejada.

Defeitos da coagulação

As deficiências geneticamente determinadas de fatores de coagulação não são comuns. Temos como exemplo a hemofilia clássica, causada pela ausência do fator VIII, e uma forma ainda mais rara de hemofilia (hemofilia B ou doença de Christmas) causada pela ausência do fator IX (também chamado fator de Christmas). A reposição intravenosa de fatores é feita por especialistas para prevenir ou limitar a hemorragia nesses pacientes. Alguns pacientes desenvolvem inibidores de fatores, e o seu controle é particularmente exigente (por exemplo, pela indução de tolerância imune, [Cap. 6](#)). Os derivados de plasma concentrados estão dando lugar às proteínas recombinantes puras (por exemplo, dos fatores VIII e IX; o fator II recombinante está em desenvolvimento) – essa é uma área que está evoluindo rapidamente. Também está disponível uma forma humana de fator VIIa recombinante para hemorragias em pacientes com doenças hemorrágicas graves, mas pode causar coagulação intravascular.

Os defeitos adquiridos da coagulação são mais comuns do que os hereditários. As causas compreendem doença hepática, deficiência de vitamina K (universal em recém-nascidos) e excesso de terapia anticoagulante oral, cada qual podendo necessitar de tratamento com vitamina K.

Vitamina K

A vitamina K (de *Koagulation*, em alemão) é uma vitamina lipossolúvel (Fig. 24.3) que ocorre naturalmente em vegetais (vitamina K₁) e como uma série de menaquinonas bacterianas (vitamina K₂) formadas no intestino (ver revisão em Shearer & Newman, 2008). Ela é essencial para a formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Estes são glicoproteínas com diversos resíduos de ácido γ -carboxiglutâmico (Gla). A interação dos fatores Xa e protrombina (fator II) com o Ca²⁺ e os fosfolipídeos é mostrada na Figura 24.4. A γ -carboxilação ocorre após a síntese da cadeia de aminoácido, e a enzima carboxilase requer menos vitamina K como cofator (Fig. 24.5). A ligação não ocorre na ausência de γ -carboxilação. Considerações semelhantes aplicam-se à ativação proteolítica do fator X pelo IXa e pelo VIIa (Fig. 24.2).

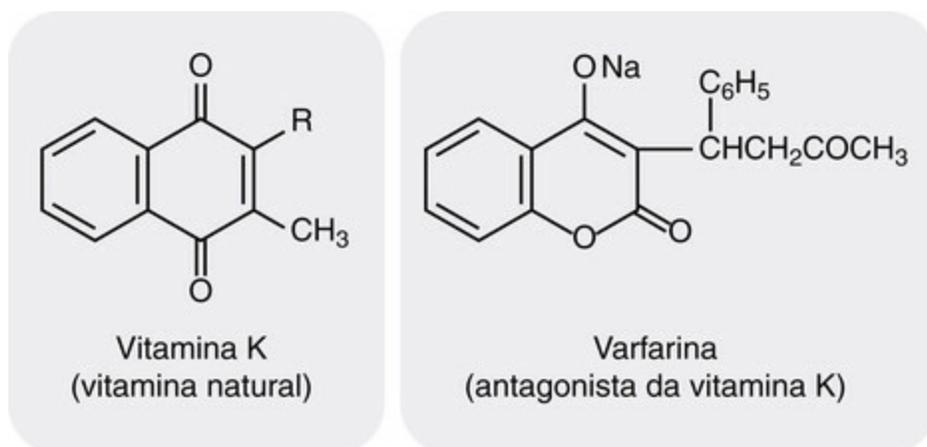


FIG. 24.3 Vitamina K e varfarina.

A varfarina, um antagonista da vitamina K, é um anticoagulante oral. Ela compete com a vitamina K (observe a semelhança das suas estruturas) pela enzima redutase (VKORC1) que ativa a vitamina K e é o alvo de sua ação (Fig. 24.5).

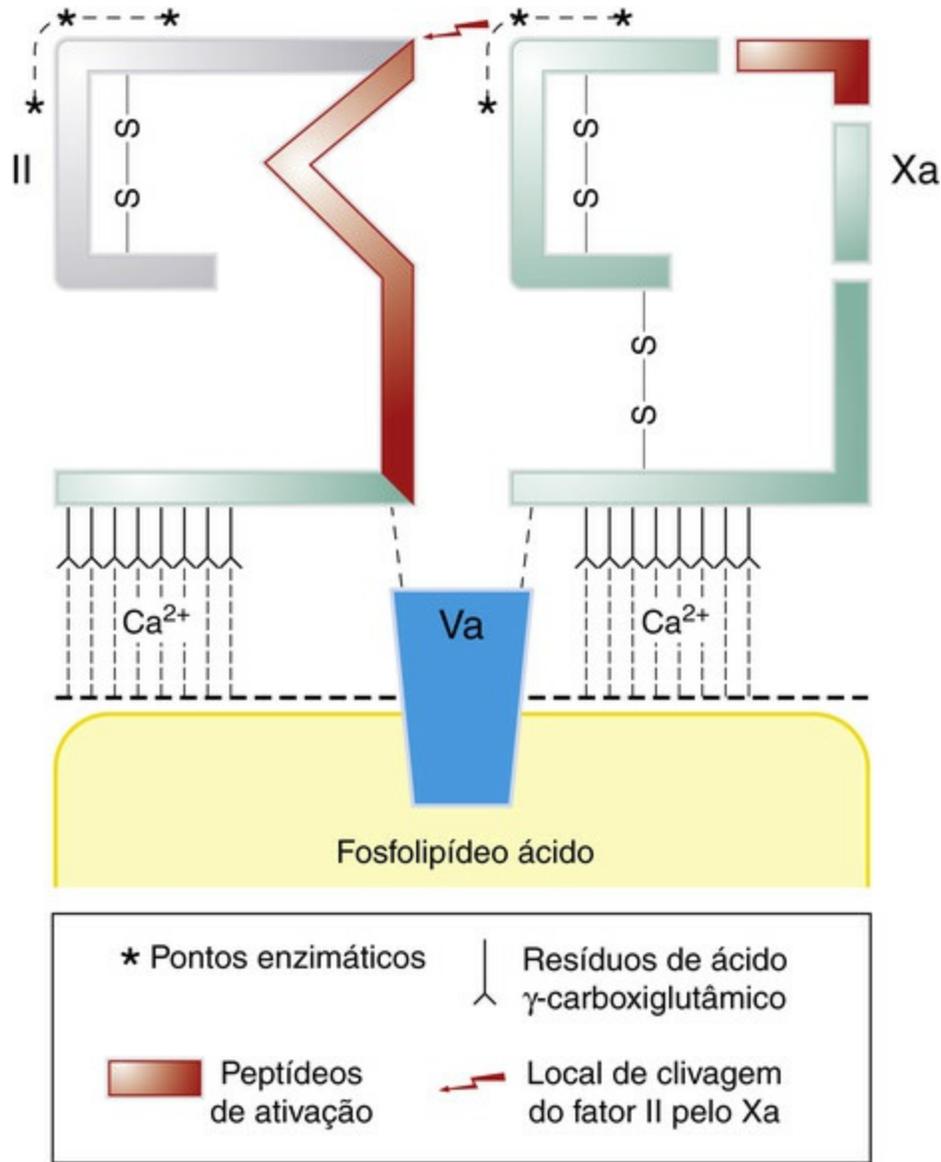


FIG. 24.4 Ativação da protrombina (fator II) pelo fator Xa.

O complexo do fator Va com uma superfície de fosfolípidos carregados negativamente (fornecida pelas plaquetas agregadas) forma um ponto de ligação para o fator Xa e a protrombina (II), que têm cadeias peptídicas (mostradas esquematicamente) semelhantes entre si. As plaquetas servem, assim, como um foco de localização para o processo. Os íons cálcio são essenciais para a ligação. O fator Xa ativa a protrombina, liberando a trombina (mostrada em cinza). (Modificado de Jackson CM 1978 Br J Haematol 39, 1.)

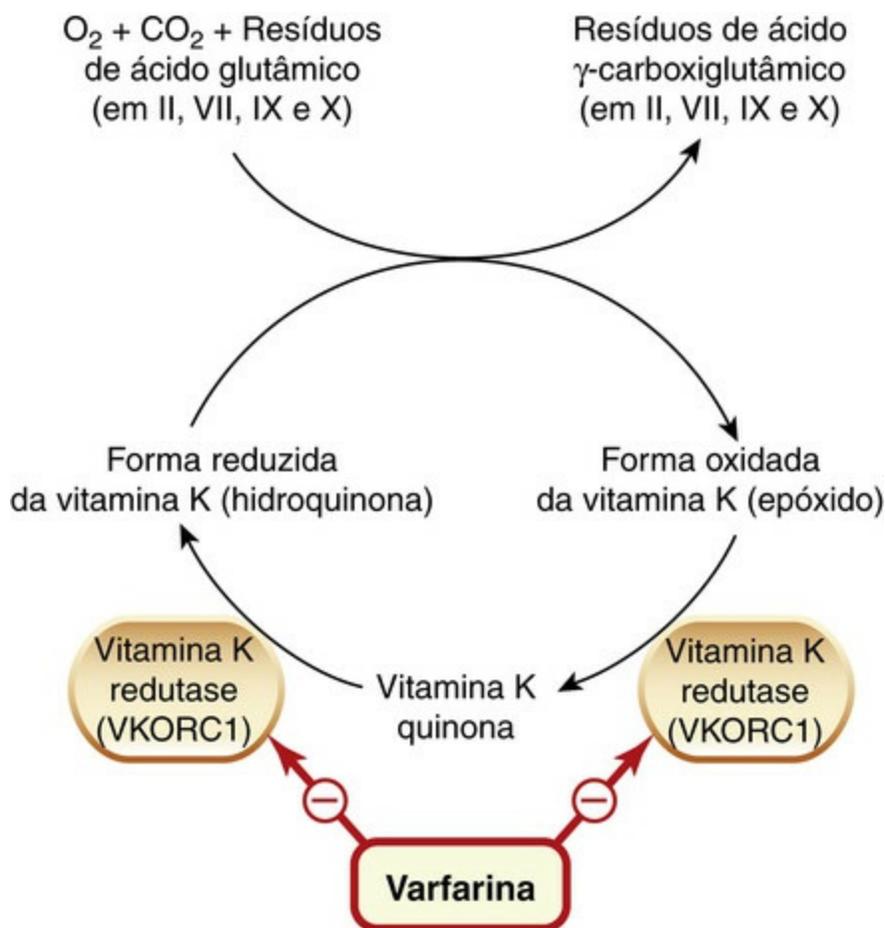


FIG. 24.5 Mecanismo da vitamina K e da varfarina.

Após a síntese das cadeias peptídicas dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, a vitamina K reduzida (a hidroquinona) atua como um cofator na conversão de ácido glutâmico em ácido γ -carboxiglutâmico. Durante essa reação, a forma reduzida da vitamina K é convertida em epóxido que, por sua vez, é reduzido para quinona e, então, para hidroquinona pela enzima vitamina K redutase (VKORC1), o local de ação de warfarina.

Existem algumas outras proteínas Gla dependentes de vitamina K, inclusive as proteínas C e S e a osteocalcina no osso.

Administração e aspectos farmacocinéticos

A vitamina K1 natural (**fitomenadiona**) pode ser administrada por via oral ou parenteral. Se administrada por via oral, ela requer sais biliares para ser absorvida, e isso ocorre por meio de um processo saturável dependente de energia na porção proximal do intestino delgado. Também está disponível uma preparação sintética, o **fosfato sódico de menadiol**, que é hidrossolúvel e não requer sais biliares para ser absorvido. Esse composto sintético demora mais para agir do que a fitomenadiona. O estoque de vitamina K no organismo é muito pequeno. Ela é metabolizada a substâncias mais polares, que são eliminadas na urina e na bile.

Os usos clínicos da vitamina K estão resumidos no quadro clínico.



Usos clínicos da vitamina K

- Tratamento e/ou prevenção de sangramento:

- por tratamento excessivo com anticoagulante oral (p. ex., pela **varfarina**)
- em bebês: para prevenir a *doença hemorrágica do recém-nascido*.

- Para deficiências de vitamina K em adultos:

- *espru, doença celíaca, esteatorreia*
- ausência de bile (p. ex., na *icterícia obstrutiva*).

Trombose

A doença trombótica e tromboembólica é comum e tem consequências graves como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Os principais fármacos utilizados para os trombos arteriais “brancos” ricos em plaquetas são os fármacos antiplaquetários e os fibrinolíticos, que serão comentados adiante. Os principais fármacos usados para prevenir ou tratar os trombos venosos “vermelhos” são:

- anticoagulantes injetáveis (**heparina** e novos inibidores de trombina);
- anticoagulantes orais (**varfarina** e compostos correlatos; inibidores da trombina ativos por via oral).

As heparinas e os inibidores da trombina têm ação imediata, enquanto a varfarina e os outros antagonistas da vitamina K levam vários dias para exercer seu efeito. Consequentemente, se for usada varfarina para tratamento de pacientes com trombose venosa, administra-se também um agente que atue imediatamente até que o efeito da varfarina se estabeleça.

Heparina (incluindo as heparinas de baixo peso molecular)

A heparina foi descoberta em 1916 por um estudante do segundo ano de medicina do Johns Hopkins Hospital. Ele procurava extrair substâncias tromboplásticas (p. ex., coagulantes) de vários tecidos durante um projeto de férias, mas, em vez disso, encontrou uma potente atividade anticoagulante.⁴ Essa substância foi denominada heparina, porque foi extraída inicialmente do fígado.

A heparina não é uma substância única, mas sim uma família de glicosaminoglicanos sulfatados (mucopolissacarídeos). Ela está presente, junto com a histamina, nos grânulos dos mastócitos. As preparações comerciais são extraídas de pulmão bovino ou intestino suíno e, como as preparações apresentam diferentes potências, são analisadas biologicamente contra um padrão internacional comum: assim, as doses são especificadas em unidades de atividade, e não em unidades de massa.

Os fragmentos de heparina (p. ex., **enoxaparina**, **dalteparina**) ou um pentassacarídeo sintético (**fondaparinux**), denominados heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), têm uma ação mais longa do que a heparina não fracionada e são geralmente preferidos, sendo a não fracionada reservada para situações especiais, como pacientes com insuficiência renal para os quais as HBPMs estão contraindicadas.

Mecanismo de ação

A heparina inibe a coagulação, tanto *in vivo* como *in vitro*, por meio da ativação da antitrombina III. A antitrombina III inibe a trombina e outras serina-proteases por ligação ao local ativo. A heparina modifica esta interação ligando-se à antitrombina III, por uma sequência pentassacarídica peculiar, alterando sua conformação e aumentando sua afinidade por serina-proteases.

Para inibir a trombina, é necessário que a heparina se ligue tanto à enzima como à antitrombina III; para inibir o fator Xa, é necessário apenas que a heparina se ligue à antitrombina III (Fig. 24.6). A deficiência de antitrombina III é muito rara, mas pode causar trombofilia e resistência ao tratamento com heparina.

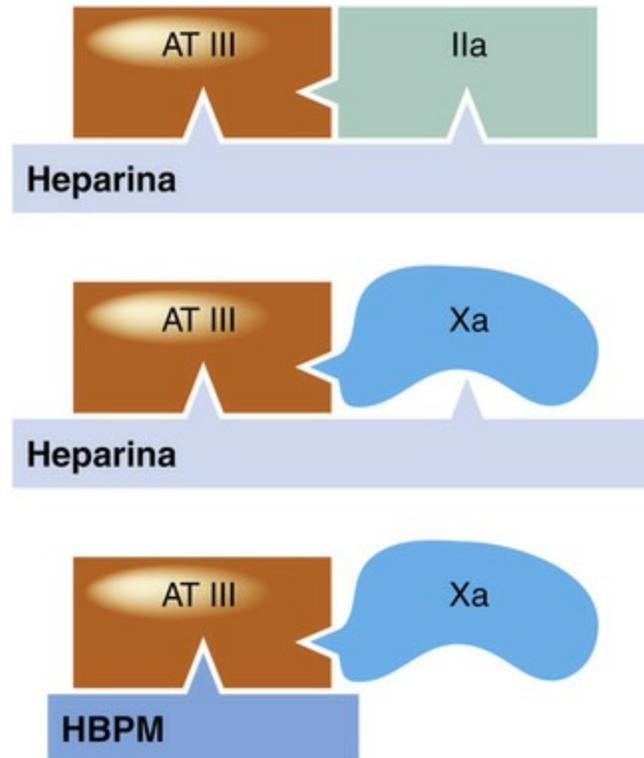


FIG. 24.6 Ação das heparinas.

O esquema mostra as interações das heparinas, antitrombina III (AT III) e fatores da coagulação. Para aumentar a inativação da trombina (IIa) pela AT III, a heparina precisa interagir com ambas as substâncias (no alto), mas para acelerar seu efeito sobre o fator Xa, ela precisa interagir apenas com a AT III (no centro). As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) aumentam a ação da AT III sobre o fator Xa (embaixo), mas não conseguem aumentar a ação da AT III sobre a trombina, porque não conseguem ligar-se a ambas simultaneamente.

As HBPMs potencializam a ação da antitrombina III sobre o fator Xa, mas não sua ação sobre a trombina, porque as moléculas são pequenas demais para se ligarem à enzima e ao inibidor simultaneamente, o que é essencial para a inibição da trombina, mas não para inibição do fator Xa (Fig. 24.6)

Administração e aspectos farmacocinéticos

Em virtude de sua carga e alto peso molecular, a heparina não é absorvida no intestino, sendo administrada, portanto, por via intravenosa ou subcutânea (injeções intramusculares causariam hematomas).

▼ Após a injeção intravenosa de uma dose em bolo, ocorre uma fase de eliminação rápida seguida de desaparecimento mais gradual, causado tanto por processos saturáveis (envolvendo a ligação a pontos nas células endoteliais e em macrófagos) quanto por processos não saturáveis mais lentos, como por excreção renal. Como resultado, assim que a dose excede a concentração de saturação, uma proporção maior é submetida a esses processos mais lentos e a meia-vida aparente aumenta com o aumento da dose (cinética de saturação; [Cap. 10](#)).

A heparina age imediatamente após a administração intravenosa, mas seu início de ação demora até 60 minutos quando é administrada por via subcutânea. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 40-90 minutos. Em situações de urgência, portanto, é comum iniciar-se o tratamento com uma dose intravenosa em bolo, seguida de infusão a velocidade constante. Mede-se o *tempo de tromboplastina parcial ativada* (TTPA), ou outro teste de coagulação *in vitro*, e a dose de heparina é então ajustada para atingir um valor dentro de uma faixa alvo (p. ex., 1,5-2,5 vezes o controle).

As heparinas de baixo peso molecular são administradas via subcutânea. Elas apresentam uma meia-vida de eliminação mais longa do que a heparina não fracionada, e isso independe da dose (cinética de primeira ordem), logo os efeitos são mais previsíveis e o intervalo entre as doses, maior (uma a duas vezes ao dia). As HBPMs não prolongam o TTPA. Diferentemente da heparina não fracionada, o efeito de uma dose padrão é suficientemente previsível, de modo que não é necessária monitoração de rotina. Elas são eliminadas principalmente por via renal e é preferível usar a heparina não fracionada na insuficiência renal, mas com esta exceção as HBPMs são pelo menos tão seguras e eficazes quanto a heparina não fracionada e são mais fáceis de usar, já que os pacientes podem ser orientados sobre como aplicá-las em casa e geralmente não há necessidade de exames de sangue e ajustes de dose.

Efeitos adversos

Hemorragia

O principal efeito indesejado é a hemorragia, que é tratada interrompendo-se o tratamento e, se necessário, administrando-se **sulfato de protamina**. Este antagonista da heparina é uma proteína fortemente básica que forma um complexo inativo com a heparina; é administrado por via intravenosa. A dose é estimada da dose de heparina administrada recentemente, e é importante não dar em excesso, uma vez que o próprio fármaco também pode causar sangramento. Se necessário, pode-se realizar teste de neutralização *in vitro* com uma amostra de sangue do paciente para fornecer a indicação mais precisa da dose necessária.

Trombose

Este é um efeito adverso incomum da heparina, porém grave, e, tal como acontece com a necrose pela varfarina, pode ser erroneamente atribuído à história natural da doença para qual a heparina foi administrada.

▼ Paradoxalmente, ela se associa à *trombocitopenia induzida pela heparina* (TIH). A diminuição transitória precoce da contagem de plaquetas não é incomum após o início do tratamento com heparina e não é clinicamente importante. Já uma trombocitopenia que ocorre 2-14 dias após o início do tratamento é incomum, e é denominada TIH tipo II. Esta é causada por anticorpos IgM ou IgG contra complexos de heparina e contra uma quimiocina derivada de plaquetas, o fator plaquetário 4. Os imunocomplexos circulantes ligam-se a plaquetas circulantes e causam trombocitopenia. O anticorpo também se liga ao fator plaquetário 4 complexado na superfície de células endoteliais, levando à lesão imunológica da parede vascular, trombose e coagulação intravascular disseminada. As HBPMs têm uma tendência menor do que a heparina não fracionada para causar trombocitopenia e trombose por este mecanismo. A TIH é normalmente tratada pela substituição da preparação de heparina que causou o problema por **danaparoide** ou por um inibidor direto da trombina como a **lepirudina**. O danaparoide é um heparinoide de baixo peso molecular que consiste em uma mistura de heparan, dermatan e condroitina sulfatados, com atividade antitrombótica bem estabelecida.

A *osteoporose* com fraturas espontâneas tem sido observada no tratamento prolongado (6 meses ou mais) com heparina (geralmente durante a gravidez, quando a varfarina está contraindicada ou é problemática). A explicação é desconhecida.

Hipoaldosteronismo (com conseqüente hipercalemia) não é comum, porém aumenta com o prolongamento do tratamento. É recomendada a avaliação da concentração plasmática de K⁺ caso o tratamento deva ser mantido por mais de 7 dias.

Reações de hipersensibilidade são raras com heparina, porém mais comuns com protamina. (A sensibilidade à protamina também ocorre em pacientes tratados com protamina zinco-insulina; [Cap. 31](#). A protamina é extraída de ovas de peixe, e a sensibilidade a ela ocorre em alguns indivíduos com alergia a peixes).

Inibidores diretos da trombina e fármacos relacionados

As *hirudinas* são polipeptídeos que atuam como inibidores diretos da trombina. São derivadas do anticoagulante presente na saliva da sanguessuga medicinal. Ao contrário das heparinas, as hirudinas não dependem da ativação da antitrombina. A **lepirudina** é uma hirudina recombinante que se liga de forma irreversível à trombina tanto no ponto ligante de fibrina como no ponto catalítico, e é usada na doença tromboembólica em pacientes com HIT tipo II. É administrada por via intravenosa, sendo que a dose é ajustada conforme o TTPA, e pode causar hemorragia ou reações de hipersensibilidade (*rash* ou febre). A **bivalirudina**, outro análogo da hirudina, é usada em combinação com **aspirina** e **clopidogrel** (págs. 302-303) em pacientes submetidos a cirurgia coronariana percutânea. O tratamento é iniciado com um bolo intravenoso seguido de infusão durante e até 4 horas após o procedimento. Pode causar hemorragia e reações de hipersensibilidade.

Inibidores diretos ativos por via oral

Esse campo já teve mais do que um alarme falso, mas recentemente têm sido feitos rápidos progressos, e as indicações para estes fármacos têm-se expandido consideravelmente. A seu tempo, os inibidores diretos ativos por via oral podem substituir a varfarina, um fármaco venerável porém inconveniente, dado ser causa comum de efeitos adversos graves. A **dabigatrana** é um inibidor sintético de serinaproteases; o **etexilato de dabigatrana**, um pró-fármaco com uma cauda hidrofóbica, é oralmente ativo e está aprovado para prevenção de tromboembolismo venoso após substituição de quadril ou joelho e para prevenção de AVC e de embolismo sistêmico na fibrilação atrial ([Cap. 20](#)). Tem rápido início de ação, é administrado 1-4 horas após a cirurgia e, em seguida, uma vez ao dia durante 1 mês (dependendo do tipo de cirurgia), ou duas vezes ao dia indefinidamente para prevenção de AVC. A dose é reduzida em pacientes com mais de 75 anos ou medicados simultaneamente com verapamil ou amiodarona. A **rivaroxabana**, um inibidor direto ativo por via oral do fator Xa e não da trombina, mas semelhante à dabigatrana em outros aspectos, está aprovada para as mesmas indicações e ainda para o tratamento (bem como para profilaxia) de trombose venosa profunda. A **apixibana** é semelhante. Esses fármacos são administrados em doses padrão sem monitoração laboratorial de seus efeitos anticoagulantes. Seus efeitos adversos mais comuns são previsíveis (sangramento, anemia); além do mais, a rivaroxabana geralmente causa náuseas. Outras indicações estão sendo investigadas, e caso se mostrem seguros e eficazes para uma gama de indicações, poderiam transformar o tratamento clínico do grande grupo de pacientes que atualmente são mantidos com a varfarina (ver o quadro clínico sobre o uso de anticoagulantes, [pág. 301](#)).

▼ Várias outras estratégias estão sendo exploradas. Estas incluem diversos anticoagulantes de ocorrência natural (inibidor da via do fator tecidual, trombomodulina e proteína C) sintetizados por tecnologia recombinante. Um recurso particularmente engenhoso é o desenvolvimento de agonistas de trombina seletivos para as propriedades anticoagulantes da trombina. Uma dessas trombinas modificadas, que difere da original pela substituição de apenas um aminoácido, tem especificidade de substrato pela proteína C. Ela promove anticoagulação em macacos sem prolongar o tempo de sangramento, sugerindo que possa causar menor risco de induzir sangramento do que os anticoagulantes tradicionais ([Bah et al., 2009](#)).

Varfarina

▼ Os anticoagulantes orais foram descobertos como resultado indireto de uma alteração na política da agricultura na América do Norte nos anos de 1920. O meliloto (planta forrageira) substituiu o milho na alimentação do gado, e uma epidemia de mortes de animais por hemorragia resultou dessa medida. Acabou-se verificando que a causa das mortes era a presença de bis-hidroxycumarina no meliloto estragado e isso levou à descoberta da varfarina (em inglês, *warfarin*, assim denominada por relação com a *Wisconsin Alumni Research Foundation*). Um de seus primeiros usos foi como raticida, mas nos últimos 50 anos ela tem sido o anticoagulante de escolha para

tratamento e prevenção da doença tromboembólica.

A **varfarina** (Fig. 24.3) é o anticoagulante oral mais importante; alternativas com mecanismo de ação semelhante, como, por exemplo, a **fenindiona**, são agora utilizadas apenas nos raros pacientes que apresentam reações adversas idiossincrásicas à varfarina. A varfarina e outros antagonistas de vitamina K requerem exames hematológicos frequentes para individualização da dose, sendo, portanto, menos convenientes, além de terem uma baixa margem de segurança.

Mecanismo de ação

Os antagonistas da vitamina K atuam apenas *in vivo* e não têm efeito sobre a coagulação se adicionados ao sangue *in vitro*. Eles interferem com a γ -carboxilação pós-translacional de resíduos de ácido glutâmico nos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Isso se dá pela inibição do *componente 1 da vitamina K epóxido redutase* (VKORC1, do inglês, *vitamin K epoxide reductase component 1*), inibindo a redução enzimática da vitamina K epóxido à sua forma hidroquinona ativa (Fig. 24.5). A inibição é competitiva (refletindo a semelhança estrutural entre a varfarina e a vitamina K; Fig. 24.3). O gene do VKORC1 é polimórfico (Cap. 11), e diferentes haplótipos apresentam diversas afinidades pela varfarina. Embora ainda não seja de rotina, a genotipagem para determinar o haplótipo, combinada com a genotipagem de CYP2C9 (ver adiante), pode reduzir a variabilidade da resposta à varfarina em aproximadamente um terço. O efeito da varfarina leva vários dias para se desenvolver em razão do tempo necessário para ocorrer a degradação dos fatores de coagulação carboxilados pré-formados. O início de ação depende então das meias-vidas de eliminação dos fatores relevantes. O fator VII, com meia-vida de 6 horas, é afetado primeiro, e depois os fatores IX, X e II, cujas meias-vidas são de 24, 40 e 60 horas, respectivamente.

Administração e aspectos farmacocinéticos

A varfarina é absorvida rápida e completamente no intestino após administração oral. Ela tem um pequeno volume de distribuição, encontrando-se fortemente ligada à albumina plasmática (Cap. 8). O pico de concentração no sangue ocorre dentro de 1 hora após a ingestão, mas por causa do seu mecanismo de ação, ele não coincide com o pico do efeito farmacológico, que ocorre 48 horas depois. O efeito no tempo de protrombina (TP, ver adiante) de uma dose única começa em aproximadamente 12-16 horas e dura 4-5 dias. A varfarina é metabolizada pelo CYP2C9, que é polimórfico (Cap. 11). Parcialmente em consequência disso, sua meia-vida é variável, sendo da ordem de 40 horas em muitos indivíduos.

A varfarina atravessa a placenta e não é administrada nos primeiros meses de gestação por ser teratogênica (Tabela 57.2, Cap. 57), nem nos últimos estágios porque pode causar hemorragia intracraniana no feto durante o parto. Ela aparece no leite durante a amamentação. Teoricamente, isso poderia ser importante, porque os recém-nascidos são naturalmente deficientes em vitamina K. Entretanto, os recém-nascidos recebem vitamina K de rotina para prevenir a doença hemorrágica, de modo que o tratamento

materno com varfarina geralmente não impõe risco maior à criança amamentada no peito.

O uso terapêutico da varfarina requer um equilíbrio cuidadoso entre administrar muito pouco, deixando a coagulação sem verificação e em nível inadequado, ou demais, provocando hemorragia. O tratamento é complicado não apenas pelo efeito de cada dose ser máximo após cerca de 2 dias da sua administração, mas também porque várias condições médicas e ambientais modificam a sensibilidade à varfarina, incluindo interações com outros fármacos (Cap. 9). O efeito da varfarina é monitorado através da dosagem do tempo de protrombina (TP), que é expresso como uma *relação normalizada internacional* (INR, do inglês, *international normalized ratio*).

▼ O TP é o tempo necessário para ocorrer coagulação de sangue citratado após a adição de Ca^{2+} e tromboplastina padronizada de referência; ele é expresso como uma fração (fração do TP) do TP do paciente em relação ao TP de um *pool* de plasmas de indivíduos sadios que não fazem uso de medicações. Em virtude da variabilidade das tromboplastinas, resultados diferentes são obtidos em diferentes laboratórios. Com a finalidade de padronizar as medidas internacionalmente, cada tromboplastina recebe um índice de sensibilidade internacional (ISI) e o TP do paciente é expresso como uma INR, em que $\text{INR} = (\text{fração do TP})^{\text{ISI}}$. Esse tipo de procedimento de normalização entre laboratórios choca os puristas, mas fornece resultados semelhantes quando um paciente se muda, por exemplo, de Birmingham para Baltimore. Os hematologistas pragmáticos argumentam com a analogia de que a prova de um bolo está em comê-lo!

A dose de varfarina geralmente é ajustada para alcançar uma INR de 2-4, sendo que o alvo preciso depende da situação clínica. A duração do tratamento também varia, mas para várias indicações (p. ex., prevenção de tromboembolismo na fibrilação atrial crônica) o tratamento é de longo prazo, com o desafio logístico de fornecer uma rede mundial de clínicas anticoagulantes e demandas de pacientes em termos de repetir as visitas e os testes sanguíneos.

Fatores que potencializam a varfarina

Várias doenças e fármacos potencializam a varfarina, aumentando o risco de hemorragia.

Doença

A doença hepática interfere com a síntese dos fatores de coagulação; condições em que ocorre alta taxa metabólica, como a febre e a tireotoxicose, aumentam o efeito dos anticoagulantes pelo aumento na degradação dos fatores de coagulação.

Fármacos (ver também Cap. 9)

Muitos fármacos potencializam a varfarina.

Agentes que inibem o metabolismo hepático de fármacos

Como exemplo, temos **cotrimoxazol**, **ciprofloxacino**, **metronidazol**, **amiodarona** e muitos azóis antifúngicos. Os efeitos estereosseletivos (a varfarina é racêmica e seus isômeros são metabolizados de forma diferente uns dos outros) são descritos no [Capítulo 9](#).

Fármacos que inibem a função plaquetária

A aspirina aumenta o risco de sangramento se administrada durante o tratamento com varfarina, apesar de que essa combinação pode ser usada com segurança com uma monitoração cuidadosa. Outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também aumentam o risco de sangramento, em parte pelo seu efeito na síntese de tromboxano plaquetária ([Cap. 26](#)) e, no caso de alguns AINEs, também pela inibição do metabolismo da varfarina, conforme mencionado anteriormente. Alguns antibióticos, como o **moxalactam** e a **carbenicilina**, inibem a função plaquetária.

Fármacos que deslocam a varfarina de seus pontos de ligação na albumina plasmática

Alguns AINEs e o **hidrato de cloral** causam aumento transitório na concentração de varfarina livre no plasma por competição com a ligação à albumina plasmática. Esse mecanismo raramente causa efeitos clínicos importantes, exceto se for acompanhado de inibição do metabolismo da varfarina, como ocorre com a **fenilbutazona** ([Cap. 9](#)).

Fármacos que inibem a redução da vitamina K

Tais fármacos incluem as cefalosporinas.

Fármacos que diminuem a disponibilidade de vitamina K

Antibióticos de amplo espectro e algumas *sulfonamidas* ([Cap. 50](#)) reduzem a flora intestinal que normalmente sintetiza vitamina K₂; o efeito resultante é discreto, exceto se houver deficiência dietética concomitante.

Fatores que diminuem o efeito da varfarina

Estado fisiológico/doença

A resposta à varfarina diminui em condições em que há aumento na síntese de fatores de coagulação (p. ex., gravidez). De modo semelhante, o efeito dos anticoagulantes orais se encontra diminuído no hipotireoidismo, que se associa a menor degradação dos fatores de coagulação.

Fármacos (ver também [Cap. 9](#))

Diversos fármacos reduzem a eficácia da varfarina, o que leva a aumento das doses usadas para atingir a INR alvo. Além disso, a dose de varfarina deve ser reduzida quando o fármaco que causa a interação for suspenso, para evitar hemorragia.

Vitamina K

Esta vitamina é um componente de algumas dietas parenterais e preparações vitamínicas.

Fármacos que induzem enzimas P450 hepáticas

A indução enzimática (p. ex., por **rifampicina**, **carbamazepina**) aumenta a velocidade de degradação da varfarina. A indução pode diminuir apenas lentamente após suspensão do fármaco indutor, dificultando o ajuste apropriado da dose de varfarina.

Fármacos que reduzem a absorção

Fármacos que ligam a varfarina no intestino, como, por exemplo, a **colestiramina**, reduzem sua absorção.

Efeitos adversos da varfarina

Hemorragia (especialmente intestinal ou cerebral) é o principal risco. Dependendo da urgência da situação, o tratamento pode consistir em suspensão da varfarina (para problemas menores), administração de vitamina K, ou plasma fresco ou concentrados de fatores de coagulação (para sangramentos com risco de morte).

Os anticoagulantes orais são *teratogênicos*, causando desenvolvimento ósseo desordenado que se acredita estar relacionado com a ligação à proteína osteocalcina dependente de vitamina K.

Ocorre *hepatotoxicidade*, mas esta é incomum.

A *necrose de tecidos moles* (p. ex., mamas ou nádegas) por trombose de vênulas é um efeito adverso raro, porém grave, que ocorre logo após o início do tratamento e é atribuída à inibição da biossíntese de proteína C, cuja meia-vida de eliminação é menor do que a dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K; isso resulta em um estado pró-coagulante logo após o início do tratamento. Para evitá-lo, o tratamento com varfarina é geralmente iniciado juntamente com uma heparina, exceto em pacientes que evoluem com TIH como efeito adverso da heparina (pág. 298).



Fármacos que afetam a coagulação sanguínea

Fármacos pró-coagulantes: vitamina K

- A vitamina K reduzida é um cofator na γ -carboxilação pós-translacional e resíduos de ácido glutâmico (Glu) nos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos de ácido glutâmico γ -carboxilados (Gla) são essenciais para a interação desses fatores com o Ca^{2+} e os fosfolípidos carregados negativamente.

Anticoagulantes injetáveis (p. ex., heparina, heparinas de baixo peso molecular)

- Potencializam a antitrombina III, um inibidor natural que inativa o fator Xa e a trombina.

- Atuam tanto *in vivo* como *in vitro*.
- A atividade anticoagulante decorre de uma sequência pentassacarídica peculiar com alta afinidade pela antitrombina III.
- O tratamento com **heparina** é monitorado pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e a dose é individualizada. A heparina não fracionada (HNF) é usada em pacientes com função renal comprometida.
- As **heparinas de baixo peso molecular** (HBPMs) exercem o mesmo efeito sobre o fator X que a heparina, mas têm menos efeito sobre a trombina; a eficácia terapêutica é semelhante à da **heparina**, sendo que não é necessária monitoração ou individualização da dose. Os pacientes podem administrá-las subcutaneamente no domicílio. São preferidas às HNFs, exceto em pacientes com função renal comprometida.

Anticoagulantes orais (p. ex., varfarina, inibidores diretos da trombina e Xa)

- A **varfarina** é o principal antagonista da vitamina K.
- Os antagonistas da vitamina K agem no componente 1 da vitamina K epóxido redutase (VKORC1) para inibir a redução da vitamina K epóxido, inibindo assim a γ -carboxilação de Glu nos fatores II, VII, IX e X.
- Os antagonistas da vitamina K atuam apenas *in vivo*, e seu efeito é retardado até que os fatores de coagulação pré-formados sejam depletados.
- Muitos fatores modificam a ação dos antagonistas da vitamina K; fatores genéticos (polimorfismos de CYP2C6 e VKORC1) e interações medicamentosas são especialmente importantes.
- Existe uma ampla variação na resposta aos antagonistas da vitamina K; o seu efeito é monitorado pela determinação da relação normalizada internacional (INR) e a dose é individualizada de acordo com esta.
- Os inibidores diretos de trombina ativos por via oral (p. ex, **etexilato de dabigatrana**) ou inibidores do fator Xa (p. ex., **rivaroxabana**, **apixibana**) são cada vez mais utilizados e não necessitam de monitoração ou individualização da dose. Estão aprovados para prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial e para prevenção de trombose venosa profunda após cirurgia ortopédica.

O uso clínico dos anticoagulantes está resumido no quadro clínico.



Usos clínicos dos anticoagulantes

A **heparina** (geralmente em forma de **heparina de baixo peso molecular**) é usada no atendimento imediato. Para tratamento prolongado emprega-se **varfarina** ou um inibidor direto da trombina ou do Xa. Os anticoagulantes são utilizados na prevenção

de:

- trombose venosa profunda (p. ex., perioperatoriamente)
- extensão de trombose venosa profunda estabelecida
- embolia pulmonar
- trombose e embolização em pacientes com fibrilação atrial (Cap. 21)
- trombose em próteses valvares
- coagulação em circulação extracorpórea (p. ex., durante hemodiálise)
- progressão do dano do miocárdio em pacientes com angina instável e durante o tratamento do infarto do miocárdio com elevação de ST.

Adesão e ativação de plaquetas

As plaquetas mantêm a integridade da circulação: uma contagem plaquetária baixa resulta em *púrpura trombocitopênica*.⁵

Quando as plaquetas são ativadas, elas sofrem uma sequência de reações que são essenciais para a hemostasia, importantes para a cicatrização dos vasos sanguíneos lesados e desempenham um papel na inflamação (Cap. 17). Essas reações, das quais várias são redundantes (no sentido de que se uma via de ativação estiver bloqueada, a outra está disponível) e várias outras autocatalíticas, incluem:

- *adesão* após lesão vascular (através da formação de pontes de fator de von Willebrand entre macromoléculas subendoteliais e receptores de glicoproteína [GP] Ib na superfície da plaqueta)⁶;
- *alteração da forma* (de discos lisos para esferas espinhosas com pseudópodos protrusos);
- *secreção* do conteúdo dos grânulos (incluindo agonistas plaquetários, como ADP e 5-hidroxitriptamina, e fatores de coagulação e de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas);
- *biossíntese de mediadores lábeis*, como o fator ativador de plaquetas e tromboxano (TX) A₂ (Cap. 17 e Fig. 24.7);

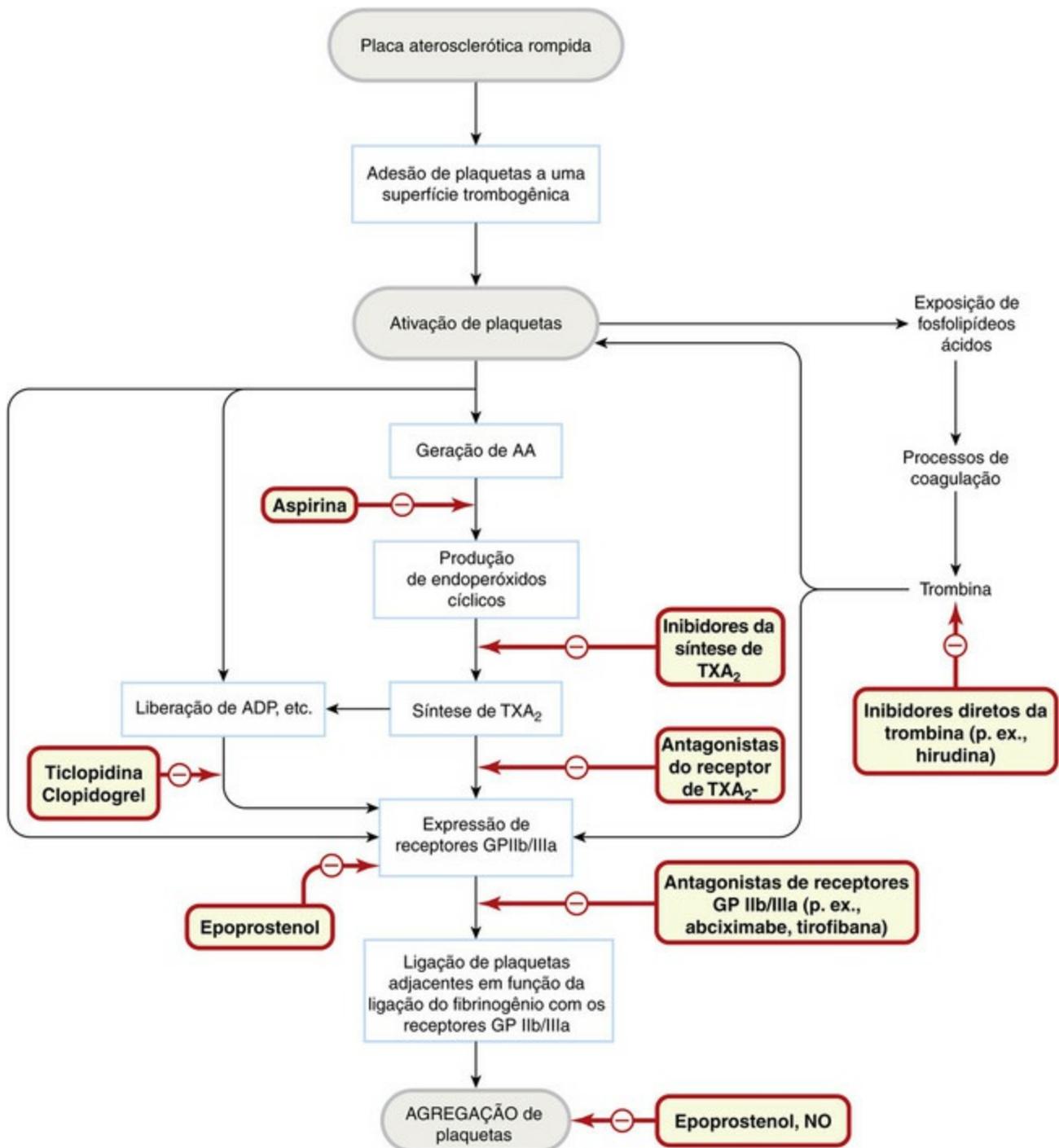


FIG. 24.7 Ativação de plaquetas.

O esquema mostra os eventos envolvidos na adesão e agregação de plaquetas e os locais de ação de fármacos e mediadores endógenos. AA, ácido araquidônico; ADP, adenosina bifosfato; GP, glicoproteína; NO, óxido nítrico; TXA₂, tromboxano A₂.

- *agregação*, que é promovida por vários agonistas, como o colágeno, trombina, ADP, 5-hidroxitriptamina e TXA₂, atuando em receptores específicos na superfície plaquetária; a ativação por agonistas leva à expressão de GPIIb/IIIa, receptores que ligam fibrinogênio, o que interliga plaquetas adjacentes para formar agregados;
- *exposição de fosfolípidos ácidos* na superfície plaquetária, promovendo a formação de trombina (e, assim, mais ativação de plaquetas via receptores de trombina e formação de fibrina via clivagem do fibrinogênio; ver anteriormente).

Esses processos são essenciais para a hemostasia, mas podem ser iniciados inadequadamente se a parede arterial estiver doente, mais frequentemente na

aterosclerose, resultando em trombose (Fig. 24.7).

Fármacos antiplaquetários

As plaquetas desempenham um papel tão crítico na doença tromboembólica que não é surpresa os fármacos antiplaquetários terem grande valor terapêutico. Os estudos clínicos com a aspirina alteraram radicalmente a prática clínica, e os fármacos mais recentes que inibem ADP e GPIIb/IIIa também têm se mostrado úteis terapêuticamente. Os locais de ação dos fármacos antiplaquetários estão ilustrados na Figura 24.7.

Aspirina

A aspirina em dose baixa e uso crônico (Cap. 26) inibe profundamente (> 95%) a síntese de TXA₂ plaquetária por meio de acetilação irreversível de um resíduo de serina no ponto ativo da ciclo-oxigenase I(COX-1). A administração oral é relativamente seletiva para plaquetas em virtude da eliminação pré-sistêmica do fármaco (Cap. 9). Diferentemente das células nucleadas, as plaquetas não podem sintetizar proteínas, donde após a administração de aspirina, a síntese de TXA₂ não se recupera totalmente até que o conjunto de plaquetas afetadas seja repostado, em 7-10 dias. Estudos clínicos demonstraram a eficácia da aspirina em vários contextos clínicos (p. ex., Fig. 24.8). Para indicações agudas (AVC trombótico em evolução, infarto agudo do miocárdio) o tratamento é iniciado com uma dose única de aproximadamente 300 mg para atingir uma inibição substancial rápida (> 95%) da síntese de tromboxano das plaquetas, seguida por doses diárias regulares de 75 mg. Os efeitos adversos da aspirina, a maioria no trato gastrointestinal, são, entretanto, claramente relacionados à dose, de modo que uma dose baixa (geralmente 75 mg/dia) costuma ser recomendada para trombopprofilaxia. A trombopprofilaxia é reservada para indivíduos com alto risco cardiovascular (p. ex., sobreviventes de infarto do miocárdio), em quem os benefícios cardiovasculares da aspirina geralmente superam o risco de sangramento gastrointestinal.



Função plaquetária

- O endotélio vascular sadio impede a adesão de plaquetas.
- As plaquetas se aderem a áreas doentes ou lesadas e se tornam ativadas, mudando de forma e expondo fosfolipídeos carregados negativamente e receptores de glicoproteína (GP)IIb/IIIa, além de sintetizarem e/ou liberarem vários mediadores, como por exemplo a tromboxano A₂ e ADP, que ativam outras plaquetas, causando agregação.
- A agregação implica ligação de fibrinogênio a receptores GPIIb/IIIa em plaquetas adjacentes.
- As plaquetas ativadas constituem um foco para a formação de fibrina.
- Durante a ativação de plaquetas são liberados fatores quimiotáticos e de crescimento

necessários para o reparo, mas também implicados na aterogênese.

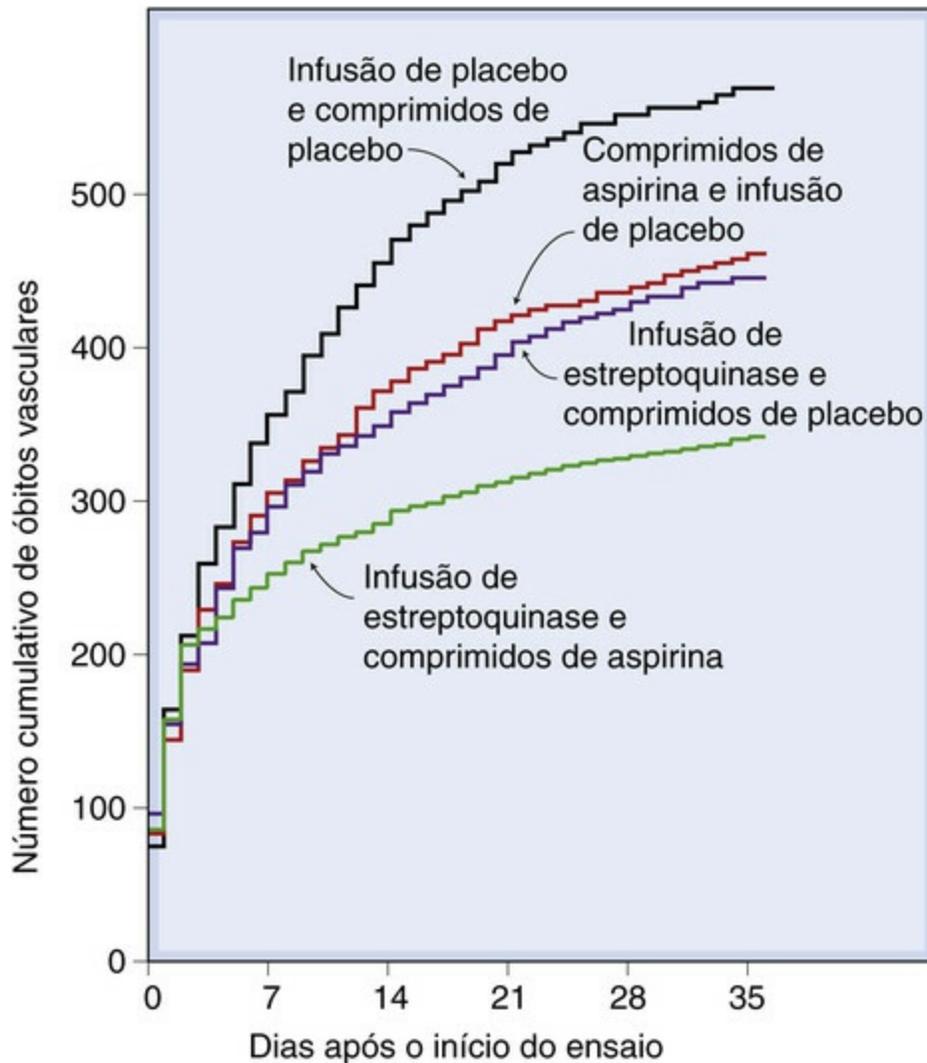


FIG. 24.8 Eficácia da aspirina e da estreptoquinase no infarto do miocárdio.

As curvas mostram a mortalidade vascular cumulativa em pacientes tratados com placebo, aspirina isolada, estreptoquinase isolada ou uma combinação de aspirina-estreptoquinase. (*ISIS-2 Trial 1998 Lancet ii, 350-360.*)

▼ A falha do tratamento pode ocorrer a despeito do uso de aspirina, e há interesse atual na possibilidade de alguns pacientes exibirem uma síndrome de “resistência à aspirina”, apesar de seu mecanismo e possível importância permanecerem controversos (Goodman *et al.*, 2008). Outros fármacos não esteroidais que inibem a síntese de TXA₂ plaquetária em mais de 95% (p. ex., **sulfimpirazona**, para a qual existem também dados clínicos, e **naproxeno** – Cap. 26) podem apresentar efeitos antitrombóticos, porém onde a inibição da síntese de TXA₂ não atinge esse limiar existem evidências que tais fármacos são *pró-agregantes*, relacionados à inibição de COX-2, possivelmente devido à inibição da PGI₂ antiagregante nos vasos sanguíneos.

Dipirid

O **dipirid** inibe a agregação plaquetária por meio de vários mecanismos, incluindo

inibição de fosfodiesterase, bloqueio da captação de adenosina pelas hemácias (Cap. 16) e inibição da síntese de TXA₂ (Cap. 26). A eficácia clínica tem-se mostrado incerta, porém um estudo revelou que uma formulação de liberação modificada de dipirid reduziu o risco de acidente vascular cerebral e morte em pacientes com episódio isquêmico cerebral transitório em cerca de 15% – semelhante ao da aspirina (25 mg duas vezes ao dia).⁷ Os efeitos benéficos da aspirina e do dipirid são aditivos. Os principais efeitos adversos do dipirid são tontura, cefaleia e distúrbios gastrointestinais; diferentemente da aspirina, ele não aumenta o risco de sangramento.

Antagonistas do receptor de adenosina (P2Y₁₂)

A **ticlopidina** foi a primeira a ser introduzida, porém causa neutropenia e trombocitopenia. Na atualidade, os principais agentes são o **clopidogrel**, o **prasugrel** e o **ticagrelor**, cada um dos quais é combinado com aspirina de baixa dose em pacientes com doença coronária instável, geralmente por mais de 1 ano.

O clopidogrel e o prasugrel inibem a agregação plaquetária induzida por ADP através de inibição irreversível dos receptores P2Y₁₂ (Cap. 16), com os quais se ligam através de uma ponte dissulfeto, enquanto o ticagrelor é um inibidor reversível mas não competitivo do receptor P2Y₁₂.

Farmacocinética e efeitos adversos

O clopidogrel é bem absorvido quando administrado por via oral, e, em situações urgentes, é administrado oralmente com uma dose de ataque de 300 mg seguida por doses de manutenção de 75 mg uma vez ao dia. É um pró-fármaco e é convertido no seu metabólito sulfidril ativo pelas enzimas CYP no fígado, incluindo a CYP2C19. Os pacientes com alelos variantes de *CYP2C19* (metabolizadores lentos) apresentam risco maior de insucesso terapêutico. Existe um potencial para interação com outros fármacos, como o **omeprazol** (Cap. 30), que é metabolizado pelo CYP2C19, e, por esse motivo, a bula atual não recomenda a utilização do clopidogrel juntamente com inibidores da bomba de prótons. O prasugrel é administrado como uma dose de ataque seguida de manutenção, uma vez por dia com ajustes da dose em pacientes mais velhos e de baixo peso. O ticagrelor é administrado como uma dose de ataque seguida de manutenção, duas vezes por dia.

Estes fármacos aumentam previsivelmente o risco de hemorragia. O clopidogrel pode causar dispepsia, *rash* ou diarreia. As graves discrasias sanguíneas causadas pela ticlopidina são muito raras com o clopidogrel. O prasugrel pode causar *rash* ou, raramente, reações de hipersensibilidade e angioedema. O ticagrelor pode causar dispneia (provavelmente relacionada com o papel de sinalização da adenosina nos corpos carotídeos, Cap. 28) ou, menos comumente, sintomas gastrointestinais.

Usos clínicos

O clopidogrel mostrou-se ligeiramente mais eficaz do que a aspirina como único fármaco a reduzir o desfecho de uma composição de AVC isquêmico, infarto do miocárdio ou

morte vascular em um grande estudo clínico. O fármaco pode ser usado no lugar de aspirina, em pacientes com doença aterosclerótica sintomática, porém geralmente é reservado para pacientes que são intolerantes à aspirina. Estudos clínicos envolvendo adição de clopidogrel à aspirina em pacientes com síndromes coronarianas agudas (Fig. 24.9) e (em um megaensaio clínico com 45.000 pacientes) em pacientes com infarto agudo do miocárdio (COMMIT Collaborative Group, 2005) demonstraram que o tratamento combinado reduz a mortalidade. O tratamento com clopidogrel para essa indicação é realizado em 4 semanas. O prasugrel é mais eficaz do que o clopidogrel em síndromes coronarianas agudas, porém mais frequentemente causa sangramentos graves. O pré-tratamento com clopidogrel e aspirina seguido de tratamento em longo prazo também é eficaz em pacientes com doença cardíaca isquêmica submetidos a intervenções coronarianas percutâneas. O tratamento da síndrome coronária aguda com ticagrelor, comparando com o clopidogrel, reduz significativamente a mortalidade por razões desconhecidas.

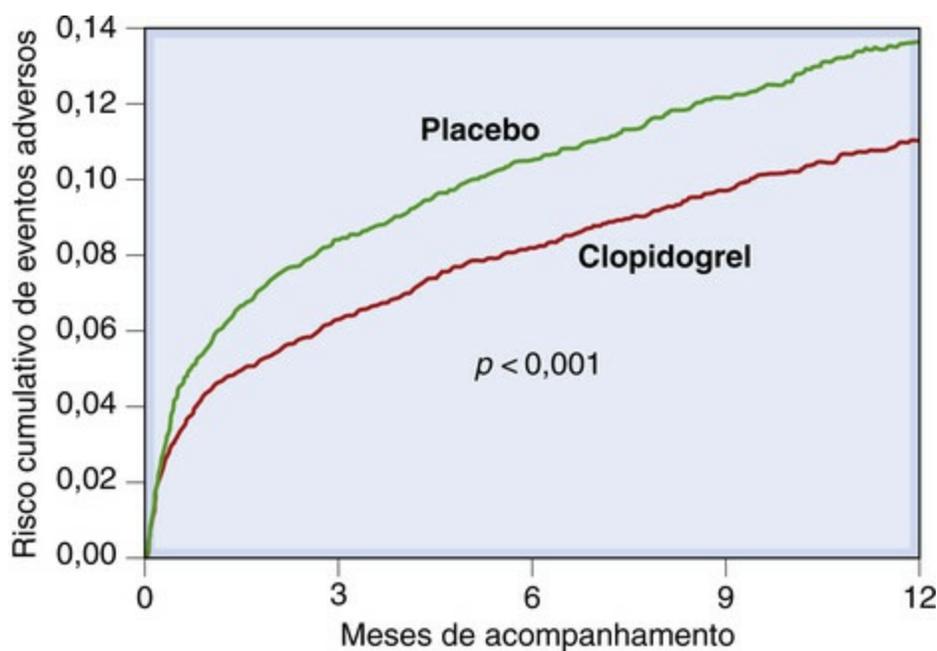


FIG. 24.9 Efeito da adição de clopidogrel à aspirina.

As curvas mostram o risco cumulativo de eventos adversos para eventos vasculares graves em pacientes com síndromes coronarianas agudas tratadas com placebo + aspirina ou clopidogrel + aspirina. (Modificado de CURE Investigators 2001 N Engl J Med 345, 494-502.)

Antagonistas do receptor da glicoproteína IIB/IIIA

Os antagonistas do receptor GPIIb/IIIa possuem o atrativo teórico de inibir todas as vias de ativação de plaquetas (uma vez que todas convergem para ativação dos receptores GPIIb/IIIa). Um fragmento Fab de anticorpo monoclonal híbrido humano-murino direcionado contra o receptor GPIIb/IIIa, que leva o prosaico nome de **abciximabe**,⁸ foi licenciado para uso em pacientes de alto risco submetidos a angioplastia coronariana, como coadjuvante de heparina e aspirina. Ele reduz o risco de reestenose à custa do aumentado risco de sangramento. A imunogenicidade limita seu uso a uma

administração única.

A **tirofibana** é um não peptídeo sintético e a **eptifibatida** é um peptídeo cíclico baseado na sequência Arg-Gly-Asp (“RGD”) que é comum aos ligantes de receptores GPIIb/IIIa. Nenhuma delas é absorvida se administradas por via oral. Administrados por via intravenosa, como coadjuvantes da aspirina e de uma preparação de heparina, reduzem os eventos iniciais na síndrome coronária aguda. Contudo, o tratamento oral prolongado com antagonistas do receptor GPIIb/IIIa não é eficaz e pode mostrar-se deletério. Não surpreendentemente, eles aumentam o risco de sangramento.

Outros fármacos antiplaquetários

O **epoprostenol** (PGI₂), um agonista dos receptores prostanoídes IP (Cap. 17), causa vasodilatação bem como inibe a agregação plaquetária. É adicionado ao sangue que ingressa no circuito de diálise para prevenir trombose durante a hemodiálise, especialmente em pacientes com contraindicação ao uso de heparina. Ele também é utilizado na hipertensão pulmonar grave (Cap. 22) e no choque circulatório associado a sepse meningocócica. Ele é instável em condições fisiológicas e tem meia-vida de 3 minutos, razão pela qual deve ser administrado por via intravenosa. Os efeitos adversos relacionados à sua ação vasodilatadora incluem rubores, cefaleia e hipotensão.

Os usos clínicos dos fármacos antiplaquetários encontram-se resumidos no quadro clínico (pág. 306).

Fibrinólise (trombólise)

Quando o sistema de coagulação é ativado, o sistema fibrinolítico também entra em ação por meio de vários *ativadores do plasminogênio* endógenos, incluindo o ativador de plasminogênio tecidual (tPA), o ativador de plasminogênio tipo uroquinase, a calicreína e a elastase neutrofílica. O tPA é inibido por uma lipoproteína estruturalmente correlata, a *lipoproteína(a)*, cujo aumento de concentração constitui um risco independente para infarto do miocárdio (Cap. 23). O plasminogênio é depositado nos cordões de fibrina dentro do trombo. Os ativadores de plasminogênio são serina-proteases e são instáveis no sangue circulante. Eles se difundem para dentro do trombo e clivam o plasminogênio, um precursor enzimático presente no plasma, liberando plasmina localmente (Fig. 24.10). A plasmina é uma protease semelhante à tripsina que digere a fibrina, bem como o fibrinogênio, os fatores II, V e VIII e muitas outras proteínas; qualquer plasmina que escape para a circulação é inativada pelos inibidores da plasmina, incluindo o PAI-1 (pág. 295 e Cap. 22), que nos protege de uma autodigestão interna.

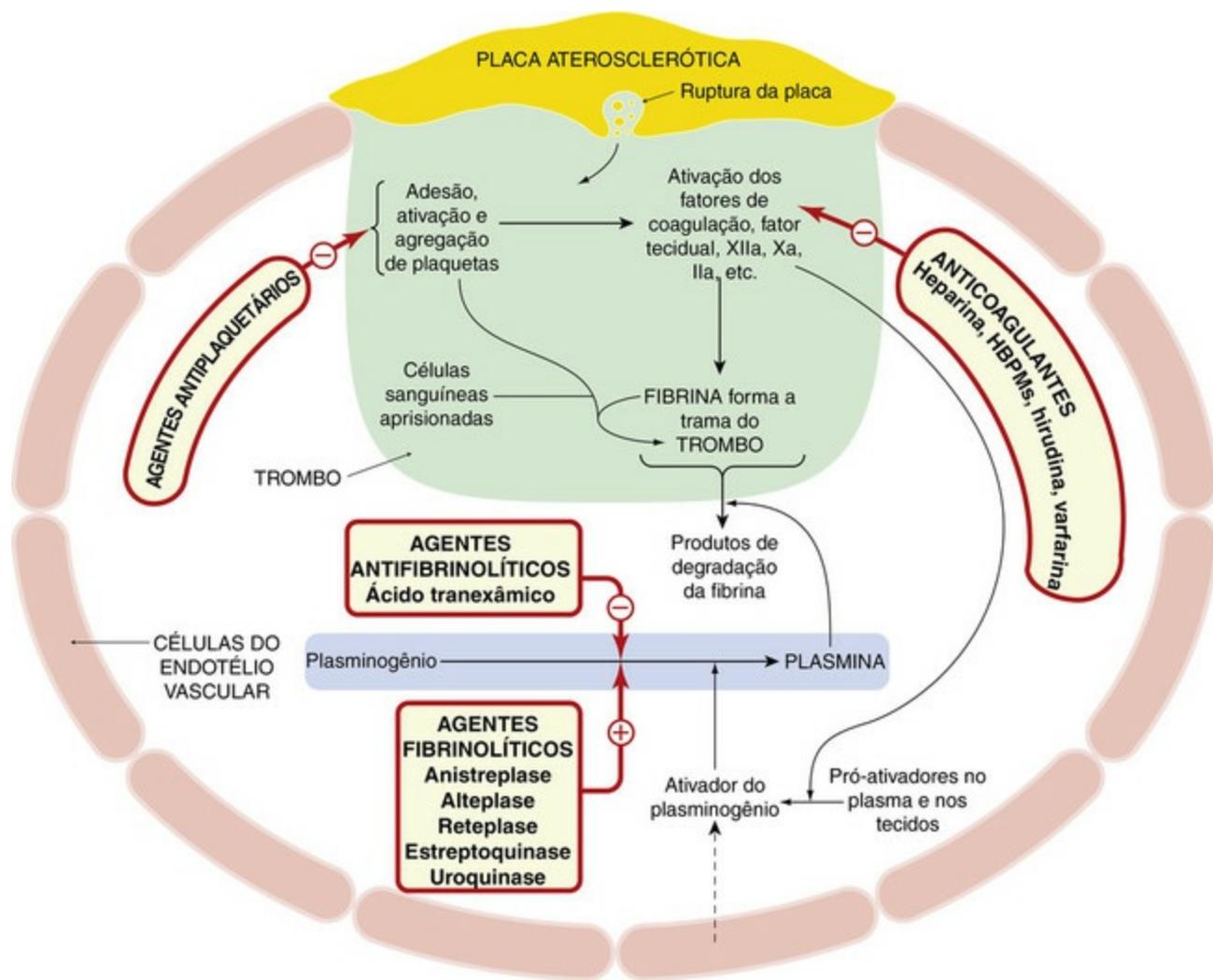


FIG. 24.10 Sistema fibrinolítico. O esquema mostra as interações das vias de coagulação e plaquetária e os pontos para a ação de fármacos que modificam esses sistemas. HBPMs, heparinas de baixo peso molecular. Para mais detalhes sobre ativação de plaquetas e cascata da coagulação, ver as Figuras 24.1, 24.2 e 24.7.

Os fármacos afetam esse sistema aumentando ou inibindo a fibrinólise (fármacos *fibrinolíticos* e *antifibrinolíticos*, respectivamente).

Fármacos fibrinolíticos

A Figura 24.10 resume a interação do sistema fibrinolítico com a cascata da coagulação e a ativação de plaquetas, mostrando a ação de fármacos que as modificam. Diversos fármacos fibrinolíticos (trombolíticos) são usados clinicamente, principalmente para reabrir artérias ocluídas em pacientes com infarto agudo do miocárdio⁹ ou acidente vascular e, menos frequentemente, em pacientes com trombose venosa com risco de morte ou embolia pulmonar.



Fármacos antiplaquetários

- A **aspirina** inibe a ciclo-oxigenase de forma irreversível. Em uso crônico, doses baixas são muito eficazes (>95%) na inibição da síntese do tromboxano plaquetário A₂

(TXA₂) e na redução do risco de trombose. Em casos agudos, o tratamento é iniciado com uma dose maior (300 mg), de modo a atingir uma inibição rápida da síntese de tromboxano plaquetário.

- Os antagonistas do ADP são combinados com aspirina de baixa dose no tratamento de pacientes com doença coronariana instável. O **clopidogrel** é um pró-fármaco. Quando administrado por via oral, inibe irreversivelmente os receptores P2Y₁₂ e assim inibe as respostas plaquetárias ao ADP. Seu efeito clínico é aditivo ao da **aspirina**. O **prasugrel** tem um mecanismo semelhante. O **ticagrelor** é reversível mas não competitivo. O **prasugrel** e o **ticagrelor** são mais eficazes do que o **clopidogrel** nas doses aprovadas.
- Os antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa incluem um anticorpo monoclonal (**abciximabe**) e algumas moléculas sintéticas (p. ex., **tirofibana**). Eles inibem diversos agonistas, por exemplo, o ADP e o TXA₂, porque diferentes vias de ativação convergem para os receptores GPIIb/IIIa. São administrados por via intravenosa para tratamento de curta duração.
- O **dipirid** é um inibidor de fosfodiesterase. É usado juntamente com a aspirina em alguns pacientes com AVC ou evento isquêmico transitório.
- O **epoprostenol** (PGI₂ sintética) é quimicamente instável. É administrado por via intravenosa e atua nos receptores de prostanoide (IP) na musculatura lisa vascular e em plaquetas ([Cap. 17](#)), estimulando a adenil ciclase, dessa forma promovendo vasodilatação e inibindo a agregação causada por qualquer via (p. ex., ADP e TXA₂)



Usos clínicos dos fármacos antiplaquetários

O principal fármaco é a **aspirina**. Outros fármacos com ações distintas (p. ex., **dipirid**, **clopidogrel**, **ticagrelor**) podem ter efeitos aditivos ou serem utilizados em pacientes com intolerância à **aspirina**. Os usos dos fármacos antiplaquetários estão relacionados principalmente com trombose arterial e incluem:

- *infarto agudo do miocárdio*
- prevenção de infarto do miocárdio em pacientes de alto risco, incluindo histórico de *infarto do miocárdio*, *angina* ou *claudicação intermitente* ([Cap. 22](#))
- após *cirurgia de revascularização do miocárdio*
- *síndromes coronarianas instáveis* (um antagonista do P2Y₁₂ como o **clopidogrel**, **prasugrel** ou o **ticagrelor** é adicionado à **aspirina**)
- após *angioplastia* da artéria coronária e/ou colocação de *stent* (em alguns pacientes, juntamente com a **aspirina**, utilizam-se antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa, p. ex., o **abciximabe**, por via intravenosa)
- *episódio isquêmico cerebral transitório* (“mini-AVCs”) ou *AVC trombótico*, para prevenir recorrências (**dipirid** pode ser adicionado à **aspirina**)

- *fibrilação atrial*, se houver contraindicação para anticoagulação oral; ou, por especialistas, em combinação com anticoagulantes em situações de alto risco.

Outros fármacos antiplaquetários, como o **epoprostenol** (PGI₂; [Cap. 17](#)), têm aplicações clínicas especializadas (p. ex., na *hemodiálise* ou *hemofiltração*, [Cap. 29](#), ou na *hipertensão pulmonar*, [Cap. 22](#)).

A **estreptoquinase** é uma proteína extraída de culturas de estreptococos que ativa o plasminogênio. Administrada por infusão intravenosa, reduz a mortalidade no infarto agudo do miocárdio e esse efeito benéfico é aditivo ao da aspirina ([Fig. 24.8](#)). Sua ação é bloqueada por anticorpos, que aparecem 4 dias ou mais após a dose inicial: seu uso não deve se repetir depois de transcorrido esse tempo.

A **alteplase** e a **duteplase** são tPAs recombinantes de cadeia única e dupla, respectivamente. Elas são mais ativas sobre o plasminogênio ligado à fibrina do que sobre o plasminogênio plasmático e, portanto, são consideradas “seletivas para o coágulo”. O tPA recombinante não é antigênico e pode ser utilizado em pacientes com probabilidade de apresentarem anticorpos contra a estreptoquinase. Como sua meia-vida é curta, elas precisam ser administradas em infusões intravenosas. A **reteplase** é semelhante, mas tem maior meia-vida de eliminação, permitindo infusão em bolo e, portanto, maior simplicidade de administração. Ela está disponível para uso clínico no infarto do miocárdio.

Efeitos adversos e contraindicações

O principal risco de todos os agentes fibrinolíticos é o sangramento, inclusive hemorragia gastrointestinal e acidente vascular cerebral hemorrágico. Se for grave, pode ser tratado com **ácido tranexâmico** (pág. [307](#)), plasma fresco e fatores de coagulação. A estreptoquinase pode causar reações alérgicas e febre baixa. A estreptoquinase causa um surto de formação de plasmina, gerando cininas ([Cap. 17](#)), e pode causar hipotensão por esse mecanismo.

As contraindicações ao uso desses agentes incluem sangramento interno ativo, acidente cerebrovascular hemorrágico, diátese hemorrágica, gravidez, hipertensão não controlada, procedimentos invasivos nos quais a hemostasia seja importante e traumatismo recente – inclusive ressuscitação cardiopulmonar vigorosa.

Uso clínico

Alguns estudos grandes controlados com placebo em pacientes com infarto do miocárdio mostraram, de forma convincente, que os fármacos fibrinolíticos reduzem a mortalidade se administrados dentro de 12 horas após o início dos sintomas, e que quanto mais cedo forem administrados, melhor é o resultado. Considerações semelhantes são válidas quanto a seu uso no AVC trombotico. É aconselhável uma avaliação para excluir derrame hemorrágico, embora nem sempre seja praticável em uma situação de emergência. Os fármacos fibrinolíticos disponíveis, usados em combinação com a aspirina, fornecem níveis de benefício semelhantes, porém geralmente menores do que os obtidos por

procedimentos mecânicos (principalmente a angioplastia). Outros usos de agentes fibrinolíticos estão listados no quadro clínico.,



Fibrinólise e fármacos modificadores da fibrinólise

- A cascata fibrinolítica é iniciada ao mesmo tempo que a cascata da coagulação, resultando na formação de plasmina dentro do coágulo, a qual digere a fibrina.
- Vários agentes promovem a formação de plasmina a partir de seu precursor, o fibrinogênio, como, por exemplo, a **estreptoquinase**, e os ativadores teciduais de plasminogênio (tPAs), como a **alteplase**, a **duteplase** e a **reteplase**. A maioria é administrada por infusão; a reteplase pode ser dada em forma de injeção em bolo.
- Alguns fármacos (p. ex., **ácido tranexâmico**) inibem a fibrinólise.



Usos clínicos de fármacos fibrinolíticos

Os principais fármacos são a **estreptoquinase** e os ativadores do plasminogênio tecidual (tPAs) como, por exemplo, a **alteplase**.

- O principal uso é no *infarto agudo do miocárdio*, dentro de 12 do início dos sintomas (quanto mais cedo, melhor!)
 - Outros usos incluem:
 - *AVC trombótico agudo* dentro de 3 do início do quadro (tPA), em pacientes selecionados
 - reabertura de *derivações e cânulas trombadas*
 - *tromboembolismo arterial agudo*
 - *trombose venosa profunda* com risco de morte e *embolia pulmonar* (estreptoquinase, administrada imediatamente).

Fármacos antifibrinolíticos e hemostáticos

O **ácido tranexâmico** inibe a ativação do plasminogênio e assim previne a fibrinólise. Ele pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Ele é usado no tratamento de diversas condições em que ocorre sangramento ou risco de sangramento, como em hemorragia excessiva após prostatectomia ou extração dentária, na menorragia (sangramento menstrual excessivo) e nos sangramentos potencialmente fatais após administração de trombolíticos. Também são usados em pacientes com a rara doença angioedema hereditário.

Referências e leitura complementar

Coagulação sanguínea e anticoagulantes

Bah, A., Carrell, C. J., Chen, Z. W., et al. Stabilization of the E* form turns thrombin into an anticoagulant. *J. Biol. Chem.*.. 2009; 284:20034–20040. (O perfil anticoagulante causado pela mutação do gene na trombina ocorre devido à estabilização da forma E* inativa da

trombina que é seletivamente deslocada para a forma E ativa mediante a ligação com trombomodulina e proteína C)

Hirsh, J., O'Donnell, M., Weitz, J. I. New anticoagulants. *Blood*. 2005; 105:453–463. (Artigo de revisão sobre as limitações dos anticoagulantes existentes, antagonistas da vitamina K e heparinas que levaram ao desenvolvimento de novas terapias anticoagulantes)

Shearer, M. J., Newman, P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb. Haemost.*. 2008; 100:530–547. (Revisão)

Endotélio, plaquetas e agentes antiplaquetários

Chew, D. P., Bhatt, D., Sapp, S., et al. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter trials. *Circulation*. 2001; 103:201–206.

COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1607–1621. (O clopidogrel reduziu o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral combinados e o risco de mortalidade tomado isoladamente; ver comentário correlato de Sabatine M S, 1587-1589 no mesmo fascículo)

Goodman, T., Ferro, A., Sharma, P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.*. 2008; 66:222–232. (Apoia a associação genética entre a variante molecular P1A1/A2 e resistência à aspirina em indivíduos saudáveis, sendo o efeito reduzido na presença de doença cardiovascular)

Patrono, C., Collier, B., FitzGerald, G. A., et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2004; 126:234S–264S.

Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*. 2009; 361:1045–1057.

Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., et al. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*. 2007; 357:2001–2015. (O prasugrel reduziu eventos isquêmicos, incluindo a trombose, porém aumentou o risco de sangramento, inclusive de sangramento fatal. A mortalidade geral não apresenta diferença significativa entre os grupos de tratamento)

Aspectos clínicos e gerais

Aster, R. H. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.*. 1995; 332:1374–1376. (Editorial sucinto e lúcido; ver também o artigo correlato, 1330-1335.)

Diener, H., Cunha, L., Forbes, C., et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridine and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.*. 1996; 143:1–14. (O dipirid de liberação lenta, na dose de 200 mg, duas vezes ao dia, diariamente, mostrou-se tão eficaz quanto 25 mg de aspirina, duas vezes ao dia, diariamente, e os efeitos da aspirina e do dipirid somaram-se)

Goldhaber, S. Z. Pulmonary embolism. *Lancet*. 2004; 363:1295–1305.

Kyrle, P. A., Eichinger, S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005; 365:1163–1174.

Levine, M. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*. 1995; 334:677–681. (Conclui que a HBPM pode ser utilizada de modo seguro e eficaz domiciliarmente; esse fato tem implicações potencialmente muito importantes para o tratamento dos pacientes)

Markus, H. S. Current treatments in neurology: stroke. *J. Neurol.*. 2005; 252:260–267.

¹A coagulação de 100 ml de sangue requer 0,2 mg de fator VIII, 2 mg de fator X, 15 mg de protrombina e 250 mg de fibrinogênio.

³O fator de von Willebrand é uma glicoproteína que está ausente em uma doença hemorrágica hereditária chamada doença de von Willebrand, que é a menos incomum das doenças hemorrágicas hereditárias. Ele é sintetizado pelas células do endotélio vascular (a presença do fator de von Willebrand imunorreativo é uma característica que identifica essas células em cultura) e está presente também em plaquetas.

⁴Esta sorte também favoreceu Vane e seus colegas de trabalho na descoberta (PGI₂) (Cap. 17), quando procuravam um tipo de atividade biológica e encontraram outra. Os ensaios químicos mais específicos (Cap. 7), apesar de toda sua importância, não prescindem desse tipo de descoberta inesperada.

⁵Púrpura significa um *rash* cutâneo avermelhado causado por múltiplos pontos de sangramento espontâneo na pele. Quando isso é causado pela redução nas plaquetas circulantes, o sangramento pode ocorrer em outros órgãos, como no intestino e no cérebro.

⁶Várias glicoproteínas da membrana plaquetária são receptores ou locais de ligação para proteínas de adesão como o fator de von Willebrand ou o fibrinogênio.

⁷Este esquema posológico de aspirina não é convencional, sendo um pouco menor do que a dose de 75 mg/dia habitualmente utilizada na trombopprofilaxia.

⁸A convenção para a nomenclatura dos monoclonais é: -momabe = anticorpo monoclonal de camundongo (*mouse monoclonal antibody*); -umabe = humano; -zumabe = humanizado; -ximabe = quimérico – um tipo de pesadelo medieval camundongo-homem.

⁹Atualmente, os fármacos fibrinolíticos são menos utilizados no infarto agudo do miocárdio, uma vez que muitas unidades ao redor do mundo forneceram serviço de emergência de angioplastia (a artéria bloqueada é identificada angiograficamente, dilatada com um cateter com um balão e, se necessário, mantida aberta através de um *stent*, Cap. 21). O importante é abrir a artéria trombosada o mais rápido possível. Se estiverem disponíveis instalações para fazer isso mecanicamente, é pelo menos tão bom quanto a utilização de fármacos líticos.

Sistema hematopoético e tratamento da anemia

Considerações gerais

Este capítulo resume os diferentes tipos de anemia, causados por deficiências nutricionais, depressão da medula óssea ou aumento da destruição dos eritrócitos, e os principais agentes hematínicos utilizados para tratá-los. Descrevem-se os fatores de crescimento hematopoético para hemácias e leucócitos, concluindo com menção a dois fármacos (hidroxicarbamida e eculizumabe) utilizados no tratamento de anemia falciforme e hemoglobinúria paroxística noturna, respectivamente.

Introdução

Este capítulo faz uma breve revisão sobre o sistema hematopoético e os diferentes tipos de anemia por perda de sangue, deficiência de nutrientes, depressão da medula óssea ou aumento da destruição de hemácias (anemias hemolíticas). As deficiências nutricionais de *ferro*, *vitamina B₁₂* ou *ácido fólico* são comuns e importantes, e a maior parte do capítulo está voltada para a observação desses agentes hematínicos (p. ex., os nutrientes necessários para uma correta hematopoiese e os fármacos relacionados). O tratamento de muitas formas de depressão da medula óssea é principalmente de suporte, porém os *fatores de crescimento hematopoéticos* (principalmente as *epoetinas* – preparações do hormônio natural eritropoietina) têm seu papel, especialmente em pacientes com insuficiência renal crônica, e são discutidos brevemente. Discutem-se também outros fatores hematopoéticos, conhecidos como *fatores estimulantes de colônias* (CSFs, do inglês, *colony stimulating factors*), que são utilizados para aumentar o número de leucócitos circulantes. O tratamento da anemia hemolítica é também de suporte, mas mencionamos dois fármacos (**hidroxicarbamida** e **eculizumabe**) que propiciam não só uma visão fenomenológica, mas também benefício clínico para duas anomalias hemolíticas específicas.

Sistema hematopoético

Os principais componentes do sistema hematopoético são o sangue, a medula óssea, os linfonodos e o timo, sendo o baço, o fígado e os rins importantes órgãos acessórios. O sangue é constituído de elementos formados (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) e

plasma. Este capítulo aborda especificamente os eritrócitos, cuja função primordial é o transporte de oxigênio. Sua capacidade de transportar oxigênio depende de seu conteúdo de hemoglobina. O local mais importante de formação de eritrócitos em adultos é a medula óssea, enquanto o baço atua como seu reservatório. A perda de eritrócitos em adultos saudáveis é compensada com precisão pela produção de novas células. O fígado armazena vitamina B₁₂ e está envolvido no processo de degradação da hemoglobina liberada quando os eritrócitos são destruídos. O rim produz a *eritropoietina*, um hormônio que estimula a produção de eritrócitos e que é usado na anemia da doença renal crônica (Cap. 29), bem como (notadamente) no ciclismo de competição (Cap. 58). Os CSFs regulam a produção de leucócitos e também são usados terapêuticamente (p. ex., no suporte a pacientes com doenças malignas hematológicas sob quimioterapia, Cap. 56). A *trombopoietina* estimula a formação de plaquetas; as tentativas de desenvolvê-la para uso terapêutico merecem uma advertência, mencionada brevemente adiante. Os fármacos usados para leucemias são descritos no Capítulo 56.

Tipos de anemia

A anemia é caracterizada pela redução no conteúdo de hemoglobina no sangue. A anemia pode causar fadiga, mas, especialmente se for crônica, com frequência é surpreendentemente assintomática. A causa mais comum é a perda sanguínea, a qual pode ser resultante de menstruação, de tratamento com fármacos (p. ex., **aspirina** ou outro fármaco anti-inflamatório não esteroide; Cap. 26) ou de processos patológicos como carcinoma de cólon ou (especialmente em países em desenvolvimento) infestação parasitária (Cap. 55). A gravidez e a amamentação são outros consumidores importantes das reservas de ferro. Estes são diferentes tipos de anemia caracterizados com base em índices de volume celular dos eritrócitos, conteúdo de hemoglobina e exame microscópico de um esfregaço de sangue:

- *anemia hipocrômica, microcítica* (eritrócitos pequenos com pouca hemoglobina; causada por perda crônica de sangue, originando deficiência de ferro);
- *anemia macrocítica* (eritrócitos grandes, número reduzido);
- *anemia normocrômica normocítica* (hemácias de tamanho normal em menor número, mas com conteúdo celular de hemoglobina normal);
- quadros mistos.

Uma avaliação posterior pode incluir dosagem da concentração sérica de ferritina, ferro, vitamina B₁₂ e ácido fólico, e avaliação microscópica de esfregaços de medula óssea. Tais exames permitem um agrupamento diagnóstico mais preciso das anemias em:

- Deficiência de nutrientes necessários à hematopoese, especialmente:
 - ferro
 - ácido fólico e vitamina B₁₂
 - piridoxina e vitamina C.
- Depressão da medula óssea, geralmente causada por:
 - toxicidade farmacológica (p. ex., fármacos antineoplásicos, **clozapina**)
 - exposição à radiação, incluindo radioterapia

- doenças da medula óssea (p. ex., anemia aplástica idiopática, leucemias)
- redução de resposta à eritropoietina ou diminuição de sua produção (p. ex., insuficiência renal crônica, artrite reumatoide, AIDS).
- Destruição excessiva de eritrócitos (p. ex., anemia hemolítica); esta possui muitas causas, inclusive as *hemoglobinopatias* (como a anemia falciforme), reação adversa a fármacos e reações imunológicas inadequadas.

Agentes hematínicos

É importante observar que o uso de agentes hematínicos, geralmente, é apenas um adjuvante ao tratamento da doença de base causadora da anemia – por exemplo, cirurgia para câncer de cólon (uma causa comum de deficiência de ferro) ou medicações anti-helmínticas para pacientes com ancilostomose (uma causa frequente de anemia em partes da África e Ásia; [Cap. 55](#)). Às vezes, o tratamento consiste em interromper o uso da medicação agressora, como, por exemplo, um fármaco anti-inflamatório não esteroidal que esteja causando hemorragia do trato gastrointestinal ([Cap. 26](#)).

Ferro

O ferro é um metal de transição com duas propriedades importantes relevantes para o seu papel biológico, a capacidade de existir em diversos estados de oxidação e de formar complexos de coordenação estáveis.

O organismo de um homem de 70 kg contém cerca de 4 g de ferro, 65% dos quais circulam no sangue em forma de hemoglobina. Cerca de metade do restante encontra-se armazenada em fígado, baço e medula óssea, principalmente como *ferritina* e *hemossiderina*. O ferro nessas moléculas está disponível para síntese de hemoglobina. O restante, que não está disponível para síntese de hemoglobina, é encontrado na mioglobina, nos citocromos e em várias enzimas.

A distribuição e a renovação (*turnover*) do ferro no homem adulto médio estão ilustradas na [Tabela 25.1](#) e na [Figura 25.1](#). Os valores correspondentes para uma mulher são aproximadamente 45% inferiores. Como a maior parte do ferro corporal faz parte – ou destina-se a ser parte – da hemoglobina, o resultado clínico mais óbvio da deficiência de ferro é a anemia, sendo que a única indicação para o tratamento com ferro é o tratamento ou a profilaxia da anemia ferropriva.

Tabela 25.1

Distribuição de ferro corporal em homem sadio de 70 kg

Proteína	Tecido	Quantidade de ferro (mg)
Hemoglobina	Eritrócitos	2.600
Mioglobina	Músculo	400
Enzimas (citocromos, catalase, guanilil ciclase etc.)	Fígado e outros tecidos	25
Transferrina	Plasma e líquido extracelular	8
Ferritina e hemossiderina	Fígado	410
	Baço	48
	Medula óssea	300

Dados retirados de Jacobs A, Worwood M 1982 [Chapter 5](#). In: Hardisty RM, Weatherall DJ (Eds) *Blood and Its Disorders*. Blackwell Scientific, Oxford.

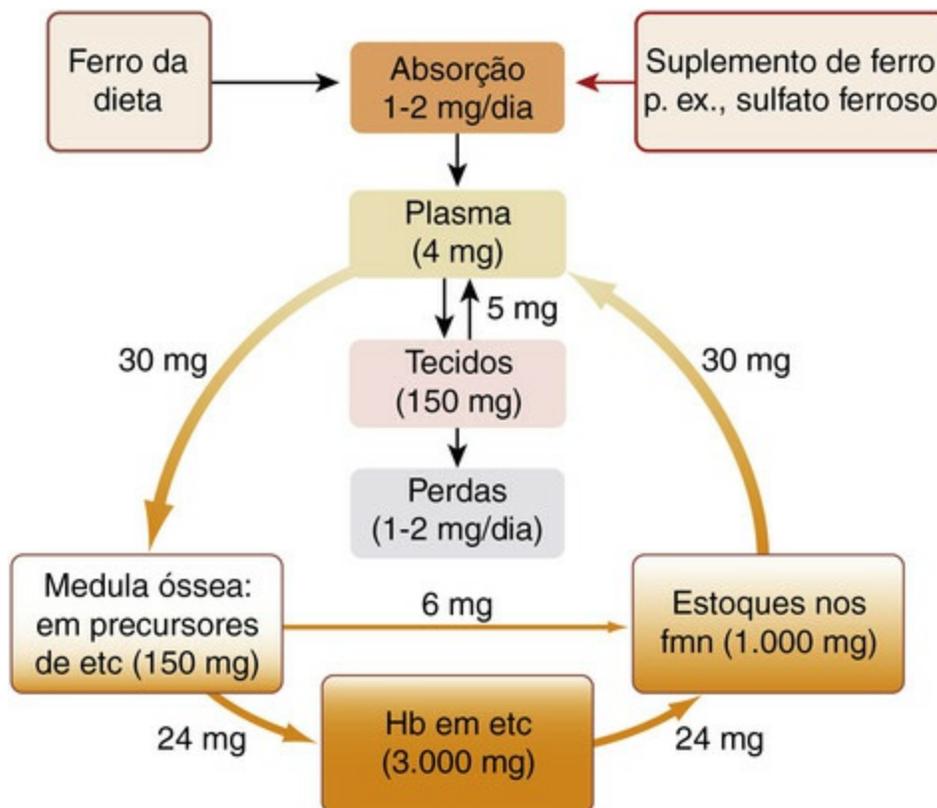


FIG. 25.1 Distribuição e renovação (*turnover*) do ferro corporal.

As quantidades ao lado das setas indicam as quantidades normais transferidas a cada dia. A transferência de 6 mg de precursors de eritrócitos para fagócitos representa células “abortadas” que fracassaram em desenvolver-se para eritrócitos funcionais. Hb, hemoglobina; fmn, fagócitos mononucleares (principalmente em fígado, baço e medula óssea); etc, eritrócitos.

A hemoglobina é constituída de quatro subunidades de cadeias proteicas (globinas), cada qual contendo um grupo heme. O heme consiste em um anel porfirínico tetrapirrólico que contém ferro no estado ferroso (Fe^{2+}). Cada grupo heme pode transportar uma molécula de oxigênio, que se liga reversivelmente ao Fe^{2+} e a um resíduo

de histidina da cadeia de globina. Essa ligação reversível é a base do transporte de oxigênio.

Renovação e equilíbrio do ferro

As necessidades diárias normais de ferro são de aproximadamente 5 mg para homens, 15 mg para crianças em fase de crescimento e mulheres em idade fértil (que menstruam). Uma grávida precisa de uma quantidade de ferro duas a dez vezes maior do que essa, em virtude da demanda fetal e do aumento das necessidades maternas.¹ A dieta média na Europa ocidental fornece 15 a 20 mg diários de ferro, basicamente por meio da carne vermelha. O ferro na carne vermelha geralmente está presente na forma de heme, e cerca de 20 a 40% do ferro do heme está disponível para absorção.

▼ O ser humano está adaptado para absorver ferro na forma de heme. Acredita-se que uma das razões pelas quais o homem moderno enfrenta dificuldades em manter o equilíbrio do ferro (estimam-se 500 milhões de pessoas com deficiência de ferro no mundo) seja que a mudança da caça para o cultivo de grãos há 10.000 anos fez com que a carne na dieta fosse substituída por cereais, que possuem pouco ferro utilizável. O ferro não hêmico na dieta se encontra principalmente no estado férrico, o qual precisa ser convertido ao estado ferroso para ser absorvido. Os sais de ferro têm baixa solubilidade no pH neutro do intestino delgado; entretanto, o ferro se dissolve no estômago e se liga a um transportador de mucoproteína. Na presença de ácido ascórbico, frutose e vários aminoácidos, o ferro se desliga de seu carregador, formando complexos solúveis de baixo peso molecular que permitem que permaneça na forma solúvel no intestino. O ácido ascórbico estimula a absorção do ferro em parte quelando ferro em complexos solúveis de ferro-ascorbato e em parte pela redução do ferro no estado férrico em sua forma mais solúvel, como ferroso. A **tetraciclina** forma um quelato de ferro insolúvel, prejudicando a absorção de ambas as substâncias.

A quantidade de ferro na dieta e os vários fatores que afetam sua disponibilidade são, pois, determinantes importantes da sua absorção, mas a regulação da absorção de ferro é função da mucosa intestinal, influenciada pelos depósitos corporais de ferro. Como não existe nenhum mecanismo regulador da eliminação de ferro, o mecanismo absorptivo desempenha um papel essencial no equilíbrio do ferro, dado ser o único mecanismo pelo qual o ferro corporal é controlado.

A absorção de ferro ocorre no duodeno e na porção proximal do jejuno, e é um processo de dois estágios envolvendo a captura através da “borda em escova” para as células da mucosa, e depois a sua transferência para o plasma. O segundo estágio, que é o limitante da velocidade, é dependente de energia. O ferro hêmico da dieta é absorvido em forma de heme intacto, sendo o ferro liberado na célula mucosa pela ação da heme oxidase. O ferro não hêmico é absorvido no estado ferroso. Dentro da célula, o ferro ferroso é oxidado a íon férrico, que se liga a um transportador intracelular, uma proteína semelhante à transferrina; o ferro é então ou armazenado na célula mucosa como *ferritina*

(se os estoques corporais de ferro forem altos), ou passa para o plasma (se os estoques forem baixos).

▼ O ferro é transportado no plasma ligado à *transferrina*, uma β -globulina com dois pontos de ligação para o ferro em estado férrico. Normalmente, os pontos de ligação estão saturados em cerca de 30% apenas. A qualquer momento, o plasma contém 4 mg de ferro, sendo que a renovação diária é de cerca de 30 mg (Fig. 25.1). A maior parte do ferro que entra no plasma deriva de fagócitos mononucleares, após a degradação de eritrócitos senescentes. A absorção e a mobilização intestinal de ferro dos depósitos corporais contribuem apenas com pequenas quantidades. A maior parte do ferro que sai do plasma a cada dia é usada para a síntese de hemoglobina por precursores eritrocitários (eritroblastos). Estes possuem receptores que se ligam à transferrina, liberando-a novamente quando sua carga de ferro foi capturada.

O ferro é armazenado em duas formas: ferritina solúvel e *hemossiderina* insolúvel. A ferritina está presente em todas as células, mas em especial nos fagócitos mononucleares do fígado, baço e medula óssea, onde ocorre em concentrações elevadas. Ela também está presente no plasma. O precursor da ferritina, a *apoferritina*, é uma proteína de peso molecular 450.000, constituída por 24 subunidades polipeptídicas idênticas que formam uma cavidade onde podem ser armazenados 4.500 átomos de ferro. A apoferritina capta ferro no estado ferroso, oxida o mesmo e deposita o íon férrico no seu interior. Nessa forma, ela constitui a ferritina, a forma primária de armazenamento do ferro, a partir da qual este pode ser mais rapidamente mobilizado. O tempo de vida dessa proteína repleta de ferro é de apenas alguns dias. A hemossiderina é uma forma de degradação da ferritina em que os núcleos com ferro de várias moléculas de ferritina se agregam, após a desintegração parcial das porções externas das proteínas.

A ferritina plasmática contém muito pouco ferro. No entanto, ela se encontra em equilíbrio com a ferritina armazenada nas células, e sua concentração no plasma (margem normal 40-100 ng/ml) é um indicador clínico útil para estimar os estoques corporais totais de ferro; valores inferiores a 40 ng/ml indicam deficiência moderada de ferro, mesmo com hemoglobina, morfologia dos eritrócitos, concentração de ferro sérico e saturação de transferrina normais; valores inferiores a 20 e 10 ng/ml indicam anemia moderada a grave, respectivamente.

O organismo não tem como eliminar o ferro ativamente. Pequenas quantidades deixam o organismo por meio da descamação das células da mucosa contendo ferritina, e quantidades ainda menores saem na bile, no suor e na urina. Perde-se diariamente um total de cerca de 1 mg. O equilíbrio de ferro é, portanto, essencialmente dependente do mecanismo de absorção ativo da mucosa intestinal. Essa absorção é influenciada pelos estoques de ferro no organismo, mas o mecanismo preciso desse controle não está esclarecido. O equilíbrio do ferro está ilustrado na [Figura 25.1](#). Dado que os eritrócitos contêm aproximadamente 0,6 mg de ferro por mililitro de sangue, a perda de apenas alguns mililitros por dia aumenta substancialmente a necessidade diária de ferro.

Administração de ferro

O ferro é geralmente administrado por via oral, por exemplo, na forma de **sulfato ferroso**. Outros sais para administração oral são os sais **ferrosos succinato, gluconato** ou **fumarato**.

Em indivíduos incapazes de absorver o ferro oral em virtude de síndromes de má absorção ou como resultado de procedimentos cirúrgicos ou condições inflamatórias acometendo o trato gastrointestinal, pode ser necessário usar preparações para administração parenteral (p. ex., **ferro dextrana, sacarato de hidróxido férrico**). Essas formas também são usadas em pacientes que não toleram preparações orais e em pacientes com insuficiência renal crônica ou anemia induzida por quimioterapia sob tratamento com eritropoietina (págs. 313-315). O ferro dextrana pode ser administrado por injeção intramuscular profunda ou infusão intravenosa lenta; o sa-carato de hidróxido férrico é administrado lentamente por via intravenosa. Fez-se uma pequena dose inicial por causa do risco de reação anafilactoide.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da administração oral de ferro são dose-dependentes e incluem náusea, cólicas abdominais e diarreia. O ferro parenteral pode causar reações anafilactoides ([Cap. 57](#)). O ferro é um nutriente importante para alguns patógenos e existe a preocupação de que poderia agravar o curso clínico da infecção. Por esse motivo, geralmente evita-se tratamento com ferro durante infecções.

A *toxicidade aguda por ferro*, geralmente observada em crianças pequenas que ingeriram comprimidos de ferro atrativamente coloridos como se fossem balas, pode provocar gastrite necrotizante grave com vômitos, hemorragia e diarreia, seguida de colapso circulatório.



Usos clínicos dos sais de ferro

Para tratamento de anemia ferropriva, que pode ser causada por:

- *perda sanguínea crônica* (p. ex., menorragia, ancilostomose, câncer de cólon);
- *aumento da demanda* (p. ex., na gravidez e na primeira infância);
- *ingesta dietética inadequada* (incomum em países desenvolvidos);
- *absorção inadequada* (p. ex., após gastrectomia ou em doenças como a doença celíaca, uma intolerância à proteína do trigo, glúten, mediada imunologicamente que lesa a mucosa intestinal).

Sobrecarga de ferro

A toxicidade crônica por ferro, ou sobrecarga de ferro, ocorre nas anemias hemolíticas crônicas que requerem transfusões de sangue frequentes, como as *talassemias* (um grande grupo de anomalias genéticas da síntese da cadeia de globina) e a *hemocromatose* (uma doença genética de armazenamento de ferro com aumento da absorção de ferro,

acarretando lesões em fígado, ilhotas de Langerhans, articulações e pele).²

O tratamento da toxicidade aguda e crônica por ferro inclui o uso de agentes quelantes de ferro, como a **desferrioxamina**. Esses fármacos formam um complexo com ferro no estado férrico que, ao contrário do ferro não ligado, é excretado na urina. A desferrioxamina não é absorvida pelo intestino. Para tratar a sobrecarga de ferro crônica (p. ex., na talassemia), é necessário ser administrada por infusão subcutânea lenta, várias vezes por semana. Para tratar a sobrecarga de ferro aguda, é necessária a administração via intramuscular ou intravenosa (bem como intragástrica para sequestrar o ferro não absorvido). A **deferiprona** é um quelante de ferro absorvida por via oral, usada como tratamento alternativo para a sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia maior, incapazes de receber a desferrioxamina. Entre os efeitos adversos potencialmente graves estão a agranulocitose e outras discrasias sanguíneas. O **deferasirox** é semelhante, mas pode causar hemorragia gastrointestinal.



Ferro

- Ferro é importante para a síntese de hemoglobina, mioglobina, citocromos e outras enzimas.
- Íon férrico (Fe^{3+}) precisa ser convertido em íon ferroso (Fe^{2+}) para ser absorvido no trato gastrointestinal.
- A absorção envolve transporte ativo para as células da mucosa no duodeno e jejuno (o íleo proximal), de onde pode ser transportado para o plasma e/ou armazenado intracelularmente em forma de ferritina.
- Ferro corporal total é controlado exclusivamente pela sua absorção; na deficiência de ferro, mais ferro é transportado para o plasma e armazenado como ferritina na mucosa do jejuno.
- A perda de ferro ocorre basicamente por descamação de células mucosas que contêm ferritina.
- Ferro no plasma encontra-se ligado à transferrina, e a maior parte é usada para eritropoiese. Parte é armazenada como ferritina em outros tecidos. O ferro de eritrócitos senescentes entra no plasma para ser reutilizado.
- A principal preparação terapêutica é o **sulfato ferroso**; o **sacarato de ferro** pode ser administrado por infusão intravenosa.
- Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais. A ingestão de altas doses causa efeitos tóxicos graves; tal intoxicação aguda pode ser tratada com **desferrioxamina**, um quelante de ferro também usado na sobrecarga crônica de ferro em doenças como a talassemia.

Ácido fólico e vitamina B₁₂

A vitamina B₁₂ e o ácido fólico, necessários para a síntese de DNA e, conseqüentemente, para a proliferação celular, são constituintes essenciais da dieta humana. Suas ações bioquímicas são interdependentes (ver o quadro de pontos-chave, pág. 301), e o tratamento com ácido fólico corrige algumas, mas não todas, das características da deficiência de vitamina B₁₂. A deficiência de vitamina B₁₂ ou de ácido fólico afeta os tecidos com renovação (*turnover*) celular rápida, particularmente a medula óssea. Entretanto, a deficiência de vitamina B₁₂ também causa alterações neuronais importantes, as quais não são corrigidas (ou podem até piorar) pelo tratamento com ácido fólico. A deficiência dessas vitaminas causa *hematopoesse megaloblástica*, na qual ocorre diferenciação eritroblástica alterada e eritropoiese defeituosa na medula óssea. Surgem precursores eritrocíticos grandes anormais na medula, com uma alta relação RNA:DNA decorrente da diminuição da síntese de DNA. Os eritrócitos circulantes anormais (“macrócitos” – p. ex., eritrócitos grandes) são células grandes e frágeis, geralmente com morfologia distorcida. A anemia é geralmente acompanhada de leucopenia moderada e trombocitopenia (p. ex., contagem baixa de leucócitos e plaquetas), e os núcleos dos leucócitos polimorfonucleares (PMNs) são estruturalmente anormais (hipersegmentados – quando os jovens PMNs amadurecem, o seu núcleo adquire “lóbulos” com forma de pequenas protuberâncias, levando à hipersegmentação em células pós-maduras. O núcleo dos megaloblastos – os precursores dos eritrócitos macrócitos em pacientes com deficiência de B₁₂ ou ácido fólico – envelhecem antes do tempo, comparados com as células com menos quantidade de ferro). As alterações neurológicas causadas pela deficiência de vitamina B₁₂ incluem neuropatia periférica e demência, assim como *degeneração combinada subaguda*³ da medula espinal. A deficiência de ácido fólico é causada por insuficiência dietética, especialmente durante o aumento da demanda (p. ex., durante a gravidez – especialmente importante devido à conexão entre deficiência de folato e defeitos do tubo neural do feto [Cap. 57], ou devido à hemólise crônica em pacientes com hemoglobinopatias como a *anemia falciforme* – ver pág. 315). A deficiência de vitamina B₁₂, entretanto, geralmente decorre de diminuição da absorção (pág. 312).

Ácido fólico

Alguns aspectos da estrutura e do metabolismo do folato são abordados nos Capítulos 50 e 56, já que vários fármacos antibacterianos e antineoplásicos importantes são antimetabólitos que interferem na síntese de folato em microrganismos ou células tumorais. O fígado e as verduras verdes são fontes ricas de folato. Em adultos sadios fora da gestação, a necessidade diária é de cerca de 0,2 mg, mas esta se encontra aumentada durante a gravidez.

Mecanismo de ação

A redução do ácido fólico, catalisada pela *di-hidrofolato redutase* em dois estágios, gera *di-hidrofolato* (FH₂) e *tetra-hidrofolato* (FH₄), cofatores que transferem grupamentos metil (transferências de um carbono) em várias vias metabólicas importantes. O FH₄ é essencial para a síntese do DNA devido ao seu papel como cofator na síntese de purinas

e pirimidinas. Também é necessário para as reações que envolvem o metabolismo de aminoácidos.

O FH_4 é importante para a conversão do desoxiuridilato monofosfato (DUMP) a desoxitimidilato monofosfato (DTMP). Essa reação é limitante na síntese de DNA em mamíferos e é catalisada pela timidilato sintetase, com o FH_4 atuando como doador de metil.

Aspectos farmacocinéticos

Terapeuticamente, o ácido fólico é administrado por via oral e absorvido no íleo. O metil- FH_4 é a forma na qual o folato geralmente é transportado no sangue e entra nas células. Ele é funcionalmente inativo até ser desmetilado em uma reação dependente de vitamina B_{12} (pág. 312). O folato é captado pelos hepatócitos e pelas células da medula óssea por transporte ativo. Dentro das células, o ácido fólico é reduzido e recebe um grupo formil antes de ser convertido à forma ativa de poliglutamato. O **ácido folínico**, um FH_4 sintético, é convertido muito mais rapidamente à forma de poliglutamato.

Efeitos adversos

Não ocorrem efeitos indesejados mesmo com altas doses de ácido fólico – exceto, possivelmente, na presença de deficiência de vitamina B_{12} , quando é possível que a administração de ácido fólico possa melhorar a anemia e ao mesmo tempo exacerbar a lesão neurológica. Por isso, é importante determinar se a anemia megaloblástica é causada por deficiência de folato ou de vitamina B_{12} e ser tratada apropriadamente.



Usos clínicos do ácido fólico e da vitamina B_2 (hidroxocobalamina)

Ácido fólico

- Tratamento de anemia megaloblástica resultante da deficiência de folato, que pode ser causada por:
 - *dieta pobre* (comum em alcoólatras)
 - *síndromes de má absorção*
 - fármacos (p. ex., **fenitoína**).
- Tratamento ou prevenção de toxicidade por metotrexato, um antagonista do folato (Caps. 26 e 56).
- Profilaticamente em indivíduos com risco de desenvolver deficiência de folato, por exemplo:
 - *mulheres grávidas e antes da concepção* (especialmente se houver risco de defeitos congênitos)
 - *prematuros*
 - *pacientes com anemias hemolíticas crônicas graves*, incluindo as hemoglobinopatias

(p. ex., anemia falciforme)

Vitamina B₁₂ (hidroxocobalamina)

- Tratamento da *anemia perniciosa* e outras causas de deficiência de vitamina B₁₂.
- Profilaticamente após cirurgias que removam o local de produção do fator intrínseco (estômago) ou de absorção de vitamina B₁₂ (íleo terminal).

Vitamina B₁₂

A vitamina B₁₂, também denominada de cobalamina, corrige a anemia perniciosa. A preparação da vitamina B₁₂ usada em terapêutica é a **hidroxocobalamina**. As principais fontes dietéticas são carne (especialmente o fígado, onde é armazenada), ovos e laticínios. Para serem ativas, as cobalaminas precisam ser convertidas em *metilcobalamina* (metil-B₁₂) ou *5'-desoxiadenosilcobalamina* (ado-B₁₂). A dieta europeia de um indivíduo médio contém 5-25 µg de vitamina B₁₂ ao dia, e a necessidade diária é de 2-3 µg. A absorção requer *fator intrínseco* (uma glicoproteína secretada pelas células parietais gástricas). A vitamina B₁₂, complexada com o fator intrínseco, é absorvida por transporte ativo no íleo terminal. O estômago normal secreta fator intrínseco em grande excesso, mas em pacientes com anemia perniciosa (uma doença autoimune em que ocorre atrofia da mucosa gástrica) ou após gastrectomia total, o fornecimento de fator intrínseco é inadequado para a manutenção da absorção de vitamina B₁₂ em longo prazo. A remoção cirúrgica do íleo terminal, por exemplo para tratamento da doença de Crohn (Cap. 30), pode também prejudicar a absorção de B₁₂.

A vitamina B₁₂ é transportada no plasma por proteínas de ligação chamadas *transcobalaminas*. É armazenada no fígado, com uma quantidade total no organismo de aproximadamente 4 mg. Esse estoque é tão desproporcionalmente grande em comparação à necessidade diária que, se a absorção de vitamina B₁₂ for subitamente interrompida – como ocorre após gastrectomia total – somente dentro de 2 a 4 anos os sinais da deficiência se manifestarão.

Mecanismo de ação

▼ A vitamina B₁₂ é necessária para duas principais reações bioquímicas em seres humanos.

Conversão de metil-FH₄ em FH₄

As atividades metabólicas da vitamina B₁₂ e do ácido fólico estão ligadas à síntese de DNA. Também é por meio dessa via que o tratamento com folato/vitamina B₁₂ pode diminuir a concentração sérica de homocisteína. Como o aumento das concentrações de homocisteína pode gerar efeitos vasculares deletérios (Cap. 23, Tabela 23.1), este fato pode trazer potenciais implicações terapêuticas e em saúde pública. A reação envolve a conversão tanto de metil-FH₄ a FH₄ como de homocisteína a metionina. A

enzima responsável (*homocisteína-metionina metiltransferase*) requer vitamina B₁₂ como cofator e metil-FH₄ como doador de grupos metil. O grupo metil da metil-FH₄ é primeiramente transferido para a vitamina B₁₂ e depois à homocisteína para formar metionina. A deficiência de vitamina B₁₂, então, aprisiona o folato na forma metil-FH₄ inativa, depletando assim as coenzimas folato poliglutamato necessárias para a síntese de DNA. A síntese de metionina dependente de vitamina B₁₂ também afeta a síntese de coenzimas folato poliglutamato por mecanismo adicional. O substrato preferido para a síntese de poliglutamato é o formil-FH₄, e a conversão de FH₄ a formil-FH₄ requer um doador de formato como a metionina.

Isomerização do metilmalonil-CoA em succinil-CoA

Esta reação de isomerização é parte de uma via na qual o propionato é convertido em succinato. Por meio desta via, o colesterol, os ácidos graxos de cadeia ímpar, alguns aminoácidos e a timina podem ser usados para gliconeogênese ou para a produção de energia via ciclo dos ácidos tricarboxílicos. Como a coenzima B₁₂ (ado-B₁₂) é um cofator essencial, o metilmalonil-CoA se acumula na deficiência de vitamina B₁₂. Isso distorce o padrão de síntese de ácidos graxos no tecido neural e pode ser a base da neuropatia decorrente de deficiência de vitamina B₁₂.

Administração de vitamina B₁₂

Quando a vitamina B₁₂ é usada terapeuticamente (como **hidroxocobalamina**), sua administração é, em geral, feita por via parenteral⁴ porque, como explicado anteriormente, a deficiência de vitamina B₁₂ costuma ser resultado de má absorção. Os pacientes com anemia perniciosa requerem tratamento por toda a vida, com uma dose de ataque seguida de injeções de manutenção a cada 3 meses. A hidroxocobalamina não causa efeitos adversos.

Fatores de crescimento hematopoéticos

A cada 60 segundos, um ser humano precisa produzir cerca de 120 milhões de granulócitos e 150 milhões de eritrócitos, bem como numerosas células mononucleares e plaquetas. As células responsáveis por essa produtividade impressionante derivam de um número relativamente pequeno de células-tronco pluripotentes autorrenováveis geradas durante a embriogênese. A manutenção da hematopoese requer, por um lado, um equilíbrio entre a autorrenovação das células-tronco e, por outro, a diferenciação nos diversos tipos de células sanguíneas. Os fatores envolvidos no controle desse equilíbrio são os *fatores de crescimento hematopoéticos*, que direcionam a divisão e a maturação da progênie dessas células ao longo das oito linhagens de desenvolvimento possíveis (Fig. 25.2). Estes fatores de crescimento são citocinas, glicoproteínas altamente potentes que atuam em concentrações de 10⁻¹² a 10⁻¹⁰ mol/l. Elas estão presentes no plasma em concentrações muito baixas em condições basais, mas, mediante um estímulo, suas concentrações podem aumentar dentro de algumas horas em 1.000 vezes ou mais. A

eritropoietina regula a linhagem eritrocitária, e o sinal para sua produção é a perda de sangue e/ou diminuição da tensão de oxigênio tecidual. Os *fatores estimulantes de colônias* (CSFs, do inglês, *colony stimulating factor*,) regulam as divisões mieloides da linhagem leucocitária, e o principal estímulo para sua produção é infecção (ver também [Cap. 6](#)).



Vitamina B₁₂ e ácido fólico

Tanto a vitamina B₁₂ como o ácido fólico são necessários para a síntese de DNA. As deficiências afetam particularmente a eritropoiese, causando anemia megaloblástica macrocítica.

Ácido fólico

- Ocorre captação ativa de ácido fólico pelas células e redução a tetra-hidrofolato (FH₄) pela di-hidrofolato redutase; glutamatos extras são, então, adicionados.
- Poliglutamato é um cofator (um transportador de unidades de um carbono) na síntese de purinas e pirimidinas (especialmente timidilato).

Vitamina B₁₂ (hidroxicobalamina)

- A vitamina B₁₂ requer fator intrínseco (uma glicoproteína) secretado por células parietais gástricas para absorção no íleo terminal.
 - É armazenada no fígado.
 - A vitamina B₁₂ é necessária para:
 - conversão de metil-FH₄ (forma inativa de FH₄) na forma ativa formil-FH₄, a qual, após a poliglutamação, constitui-se em cofator na síntese de purinas e pirimidinas.
 - isomerização do metilmalonil-CoA em succinil-CoA.
- A sua deficiência geralmente ocorre na anemia perniciosa, que resulta da má absorção causada pela ausência de fator intrínseco do estômago. Causa doença neurológica, bem como anemia.
- A vitamina B₁₂ é administrada por via parenteral para tratamento da anemia perniciosa.

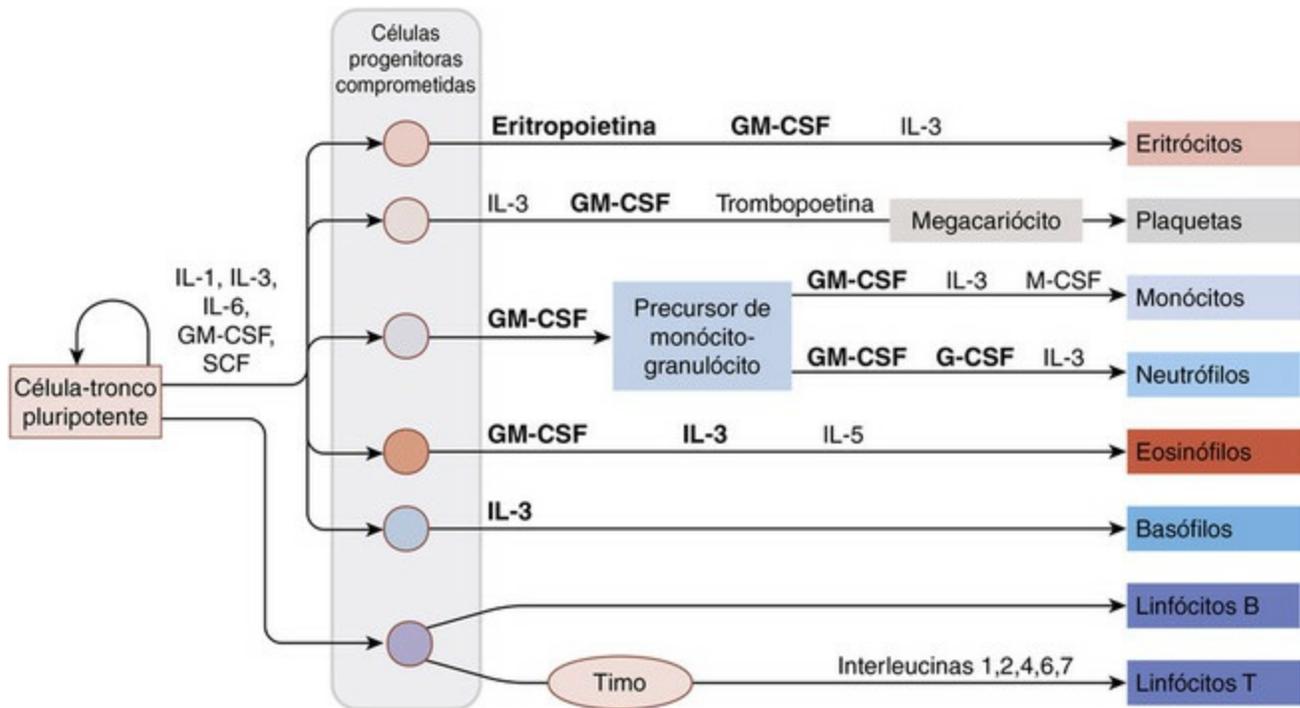


FIG. 25.2 Fatores de crescimento hematopoéticos na diferenciação de células sanguíneas. Vários dos fatores mostrados em negrito encontram-se disponíveis para uso clínico (ver texto). A maioria das células T geradas no timo morre por apoptose; aquelas que emergem são células T CD4 ou CD8. As cores usadas para as células sanguíneas maduras refletem sua aparência em preparações reveladas com corantes comuns (e pelas quais algumas foram denominadas). CSF, fator estimulante de colônias (*colony-stimulating factor*); G-CSF, CSF de granulócitos; GM-CSF, CSF de granulócitos-macrófagos; IL-1, interleucina-1; IL-3, interleucina-3 ou multi-CSF; M-CSF, CSF de macrófagos; SCF (*stem cell factor*), fator de células-tronco. (Ver também [Cap. 6.](#))

A eritropoietina recombinante (**epoetina**)⁵ e o CSF de granulócitos recombinante (**filgrastim**, **lenograstim**, **pegfilgrastim**) são usados clinicamente (ver adiante); a *trombopoetina* é fabricada na forma recombinante, porém há preocupações sobre seu efeito na progressão de tumores (ela ativa uma proteína da superfície celular que é um produto oncogênico) e tem sido associada a efeitos adversos graves mediados imunologicamente. Alguns dos outros fatores de crescimento hematopoéticos (p. ex., interleucina-3, interleucina-5 e várias outras citocinas) são descritos no [Capítulo 6.](#)

Eritropoietina

A eritropoietina é uma glicoproteína produzida nas células justatubulares no rim e também nos macrófagos; estimula as células progenitoras eritroides comprometidas a proliferar e produzir eritrócitos ([Fig. 25.2](#)). As eritropoietinas recombinantes humanas são produzidas em células de mamíferos em cultura (porque as suas propriedades farmacocinéticas dependem essencialmente do grau de glicosilação, uma modificação pós-tradução que ocorre em mamíferos, mas não tão previsivelmente em células de bactérias) e utilizadas no tratamento de anemia causada por deficiência de eritropoietina, como, por exemplo, em pacientes com doença renal crônica, AIDS ou câncer. A epoetina (eritropoietina recombinante humana) existe em diversas formas (alfa, beta, teta e zeta). A **darbepoetina**, uma forma hiperglicosilada, tem meia-vida mais prolongada e pode ser administrada com menor frequência; o **metoxi polietilenoglicol-epoetina beta** é outra

preparação com meia-vida prolongada. A epoetina e a darbepoetina são administradas via intravenosa ou subcutânea, com uma resposta maior após a injeção subcutânea e mais rápida após injeção intravenosa.

As epoetinas estão chegando ao final da proteção de patente e os primeiros produtos “biossimilares” foram licenciados. Diferentemente da situação das entidades moleculares químicas pequenas, em que os critérios para bioequivalência são relativamente incontroversos – [Cap. 8](#) –, as macromoléculas produzidas biologicamente podem variar marcadamente com alterações de produção aparentemente pequenas, e têm muitas oportunidades para formar produtos imunologicamente distintos durante a cultura das células.

Efeitos adversos

Sintomas transitórios semelhantes aos da gripe são comuns. Hipertensão também é frequente e pode causar encefalopatia com cefaleia, desorientação e, às vezes, convulsões. Pode ocorrer deficiência de ferro, uma vez que mais ferro se torna necessário para suprir a eritropoiese aumentada. A viscosidade sanguínea aumenta à medida que o hematócrito (p. ex., a fração do sangue ocupada pelos eritrócitos) sobe, aumentando o risco de trombose, especialmente durante diálise. Há relatos de uma condição crônica devastadora conhecida como aplasia eritrocítica pura (PRCA, do inglês, *pure red cell aplasia*), relacionada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes direcionados contra a eritropoietina, que inativam o hormônio endógeno, bem como o produto recombinante ([Berns, 2013](#)). Essa tem sido uma grande preocupação com implicações indiretas para o controle de qualidade entre lotes de produtos biológicos e, indiretamente, para o licenciamento de produtos biossimilares.

▼ Anteriormente a 1998, foram publicados apenas 3 casos de PRCA associada ao tratamento com epoetina. Naquele ano, em resposta às preocupações sobre a encefalopatia espongiiforme transmitida por bovinos (“a doença das vacas loucas”), a formulação da principal marca foi alterada, sendo a albumina sérica humana (usada para estabilizar o produto) substituída por polisorbato 80 e glicina. A incidência de PRCA aumentou abruptamente com aproximadamente 250 casos documentados em 2002, sendo que muitos dos pacientes morreram ou ficaram completamente dependentes de transfusões sanguíneas. Uma grande proporção tinha sido tratada com a formulação nova. O mecanismo pelo qual a alteração na fabricação levou à alteração da imunogenicidade permanece um tema em debate ([Locatelli et al., 2007](#)), mas o empacotamento e armazenamento foram alterados em 2003 e, desde então, a incidência de PRCA diminuiu ([Fig. 25.3](#)). A conclusão é que a imunogenicidade é imprevisível e pode ser causada por alterações aparentemente pequenas na fabricação e no armazenamento ([Kuhlmann & Marre, 2010](#)).

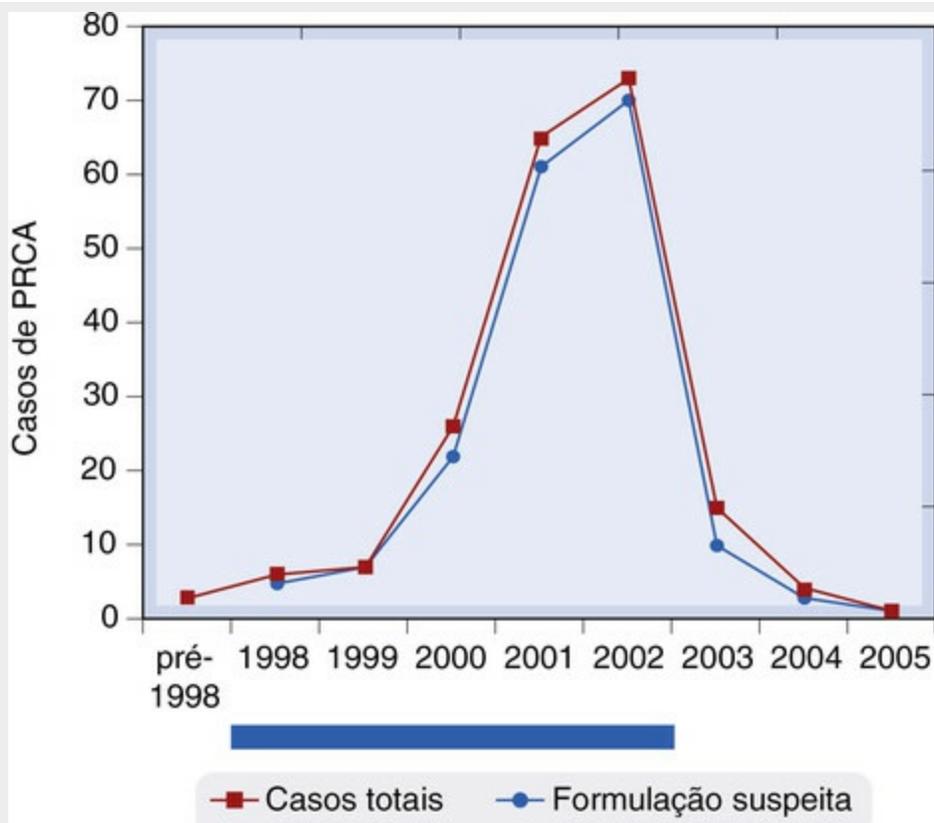


FIG. 25.3 Incidência da aplasia eletrocítica pura (PRCA) relacionada com a introdução de uma alteração na formulação da principal marca de epoetina, em 1998. A incidência aumentou marcadamente e a formulação suspeita (azul) foi responsável por quase todos os casos positivos para o anticorpo anti-eritropoetina (vermelho); a formulação e as instruções para a sua administração e armazenamento foram alterados de novo em 2003, com um subsequente declínio abrupto da PRCA. O período em que a formulação suspeita estava em uso está indicado pelo retângulo azul. (Redesenhado de Kuhlmann & Marre 2010.)

Usos clínicos

A deficiência de ferro ou folato deve ser corrigida antes do início do tratamento. Geralmente são necessárias preparações parenterais de ferro (pág. 310). A hemoglobina deve ser monitorada e mantida na faixa de 10-12 g/dl para evitar os efeitos adversos descritos anteriormente. O uso clínico da epoetina é resumido no quadro clínico adiante.

Fatores estimulantes de colônias (CSFs)

Os CSFs são citocinas que estimulam a formação de colônias em maturação de leucócitos, observáveis em culturas de tecido. Eles estimulam células progenitoras comprometidas específicas a proliferar (Fig. 25.2) e também promovem diferenciação irreversível. As células precursoras responsivas possuem receptores de membrana para CSFs específicos e podem expressar receptores para mais de um fator, permitindo, assim, interações colaborativas entre fatores.

O CSF de granulócitos é produzido principalmente por monócitos, fibroblastos e células endoteliais, e controla primariamente o desenvolvimento dos neutrófilos, aumentando sua proliferação e maturação, estimulando a liberação dos *pools* de armazenamento na medula óssea e incrementando sua função. As formas recombinantes (filgrastim, que não é glicosilado, e o lenograstim glicosilado) são usadas terapêuticamente. O

pegfilgrastim é um derivado do filgrastim conjugado com polietilenoglicol (“peguilado”), que tem o efeito de prolongar sua duração de ação.

A *trombopoetina*, originada no fígado e rins, estimula a proliferação e maturação dos megacariócitos para formar as plaquetas. A trombopoetina recombinante é um alvo terapêutico tentador, mas terrivelmente decepcionante. A trombocitopenia é um limitante da toxicidade previsível de muitos regimes em oncologia (Cap. 56), e um meio para atenuar isso teria muito valor. A trombopoetina recombinante, aparentemente a resposta lógica para essa necessidade, foi fabricada e aumentou a contagem de plaquetas em voluntários saudáveis e pacientes com trombocitopenia induzida por quimioterapia moderada. Mas, em estudos anteriores com indivíduos saudáveis, doses repetidas de um produto peguilado provocou o aparecimento de anticorpos neutralizantes e, conseqüentemente, prolongou a trombocitopenia (Li *et al.*, 2001), lembrando a experiência com a eritropoetina (Fig. 25.3) em que diferenças sutis entre produtos biológicos e mediadores naturais levaram a efeitos adversos muito graves, imunologicamente mediados. O **eltrombopag** (oral) e o **romiplostim** (injetável) são agonistas da trompoetina aprovados recentemente.



Fatores de crescimento hematopoéticos

Eritropoietina

- Regula a produção de eritrócitos.
- É administrada por vias intravenosa, subcutânea ou intraperitoneal.
- Pode causar sintomas transitórios semelhantes aos da gripe, hipertensão, deficiência de ferro e aumento da viscosidade sanguínea.
- Encontra-se disponível como epoetina para tratamento de pacientes com anemia causada por insuficiência renal crônica.

Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos

- Estimula os progenitores neutrofílicos
- Está disponível como **filgrastim**, **pegfilgrastim** ou **lenograstim**; é administrado parenteralmente.



Usos clínicos da epoetina

- Anemia da *insuficiência renal* crônica.
- Anemia durante quimioterapia antineoplásica.
- Prevenção de anemia associada à *prematuridade* (são usadas formulações sem preservantes, pois o álcool benzílico, que era utilizado como preservativo, foi associado a uma síndrome tóxica fatal em neonatos).

- Para aumentar o rendimento de sangue autólogo antes *da doação de sangue*.
- Anemia da *AIDS* (exacerbada pela **zidovudina**).
- Anemia de doenças *inflamatórias crônicas*, como a artrite reumatoide (em investigação).

Usos clínicos dos fatores estimulantes de colônias

Os fatores estimulantes de colônias são utilizados em centros especializados:

- Para reduzir a gravidade/duração da neutropenia induzida por fármacos citotóxicos durante:
 - *quimioterapia* intensiva com necessidade de *resgate com medula óssea* autóloga
 - após *transplante de medula óssea*.
- Para coleta de *células progenitoras*.
- Para expandir o número de células progenitoras coletadas *ex vivo* antes de sua reinfusão.
- Para neutropenia persistente em *infecção avançada pelo HIV*.
- Na *anemia aplástica*.

Administração e efeitos adversos

O filgrastim e o lenograstim são administrados por via subcutânea ou por infusão intravenosa. O pegfilgrastim é administrado via subcutânea. Efeitos gastrointestinais, febre, dor óssea, mialgia e *rash* cutâneo são efeitos adversos reconhecidos; efeitos menos frequentes incluem infiltrações pulmonares e aumento do fígado ou do baço.

Anemia hemolítica

A anemia associada ao aumento da destruição de eritrócitos pode decorrer de causas genéticas (p. ex., doença falciforme, talassemia, hemoglobinúria paroxística noturna) ou de uma variedade de causas não genéticas, como autoimunidade, infecções ou reações adversas causadas por fármacos.

▼ A causa da *anemia falciforme* é uma mutação no gene que codifica para a cadeia de globina β hemoglobina, resultando na substituição de um único aminoácido. Quando desoxigenada, a hemoglobina anormal (hemoglobina S) pode polimerizar-se, alterando as propriedades físicas dos eritrócitos (que se deformam assumindo uma forma de “foice”, daí o nome) e danificando as membranas celulares. Isso pode bloquear a microcirculação, causando crises dolorosas, e a hemólise pode causar a redução da disponibilidade de óxido nítrico ([Cap. 20](#)). A polimerização e a gravidade da doença são marcadamente reduzidas quando outras formas de hemoglobina (A e F) estão presentes.

A *hemoglobinúria paroxística noturna* (HPN) é uma forma de anemia hemolítica, rara e anteriormente intratável, causada pela expansão clonal de células tronco hematopoéticas com mutações somáticas que impedem a formação de

glicofosfatidilinositol (GPI), que ancora muitas proteínas à superfície celular, deixando a célula suscetível à hemólise mediada pelo complemento. Além da anemia, os pacientes com HPN sofrem de outros problemas, incluindo trombose, crises de dor abdominal e hipertensão pulmonar (Cap. 22).

Fármacos usados no tratamento de anemias hemolíticas

A **hidroxicarbamida** (também conhecida como **hidro-xiureia**) é um fármaco citotóxico que vem sendo utilizado há décadas para reduzir a contagem de plaquetas e eritrócitos em pacientes com *policitemia rubra vera* (uma anomalia mieloproliferativa que afeta principalmente a linhagem de hemácias) ou para o tratamento de leucemia mieloide crônica. É utilizada também no tratamento da anemia falciforme.

Mecanismo de ação

A hidroxicarbamida inibe a síntese de DNA por inibição da *ribonucleotídeo redutase* e é específica para a fase S (Cap. 5). Consequentemente, é relativamente seletiva para a população de precursores de eritrócitos, que se dividem rapidamente e que produzem hemoglobina F, enquanto é reduzida para os que produzem hemoglobina S. O metabolismo da hidroxicarbamida gera óxido nítrico, que pode contribuir para seu efeito benéfico na doença falciforme. Parte do seu efeito benéfico na redução das crises dolorosas pode estar relacionado aos efeitos anti-inflamatórios secundários à sua ação citotóxica.

Administração e efeitos adversos

A hidroxicarbamida é administrada oralmente uma vez ao dia em uma dose diária mais baixa do que a utilizada para o tratamento de doenças malignas; doses reduzidas são utilizadas em pacientes com função renal comprometida. A contagem de elementos figurados do sangue e a hemoglobina F são monitoradas, e a dose é ajustada apropriadamente. Uma vez estabilizadas, o tratamento pode ser mantido indefinidamente.

Os efeitos adversos mais comuns são mielossupressão, náuseas e *rashes*. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade e potenciais efeitos adversos sobre a espermatogênese.

O **eculizumabe**, agora licenciado para o tratamento da HPN, é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o terminal da proteína do C5 complemento (Cap. 17). Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado em 87 pacientes, o tratamento com eculizumabe reduziu dramaticamente a hemólise e a necessidade de transfusões durante 6 meses de tratamento (Fig. 25.4). Os pacientes têm de receber vacinação meningocócica antes do tratamento. Esta é administrada por infusão intravenosa, semanalmente por 4 semanas, e depois aproximadamente a cada 2 semanas. Os efeitos adversos graves incluem infecção, principalmente infecção meningocócica, mas são incomuns. Os efeitos adversos mais comuns são as cefaleias e as lombalgias.

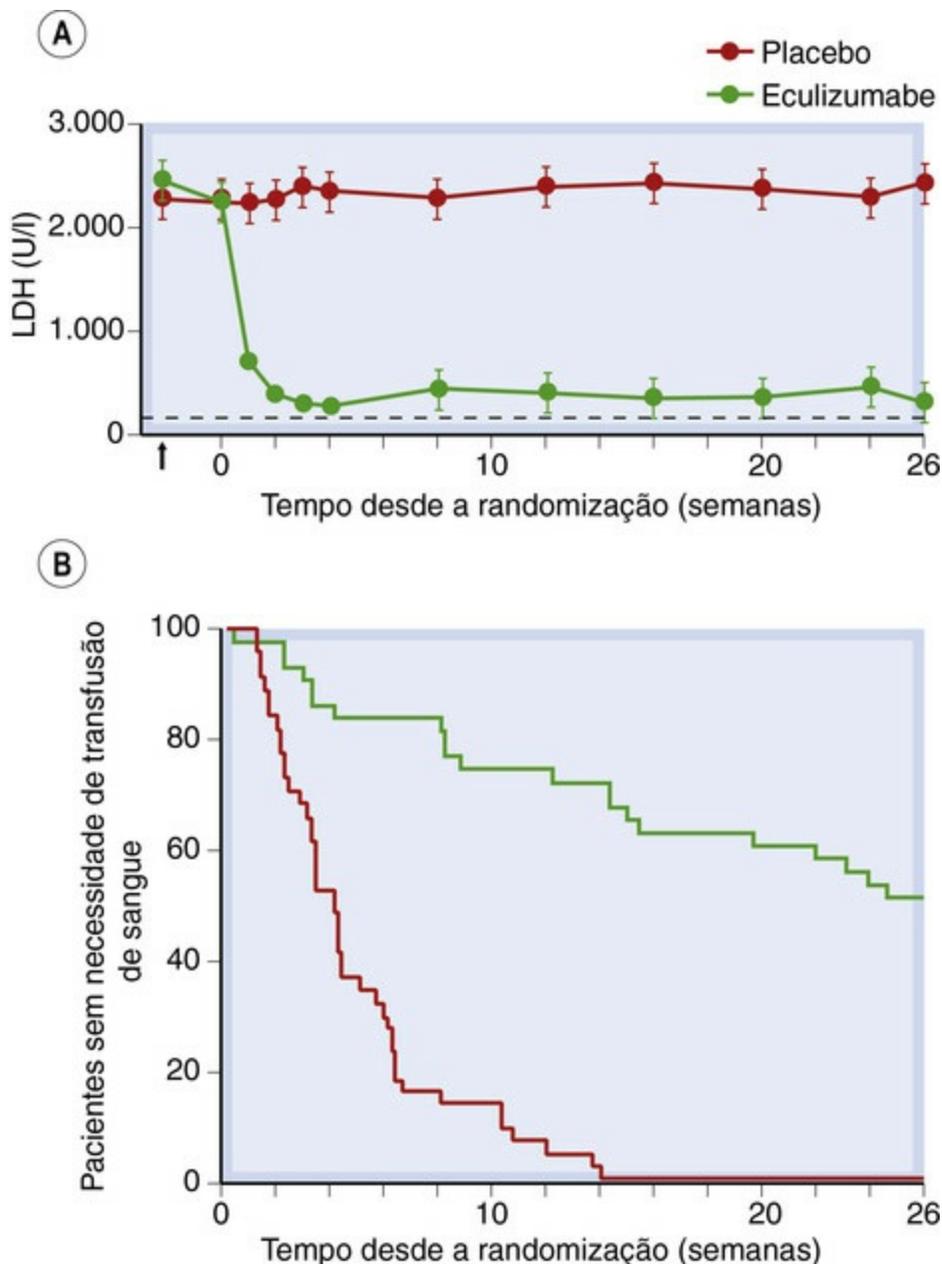


FIG. 25.4 Efeito do eculizumabe em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). **[A]** Efeito na atividade da lactato desidrogenase (LDH) plasmática, um indicador de hemólise. A linha tracejada horizontal mostra o limite superior da atividade normal. A seta mostra o nível basal no ensaio ($n = 44$ no grupo placebo, $n = 43$ no grupo eculizumabe, $P < 0,001$). **[B]** Curvas de Kaplan-Meier para o tempo da primeira transfusão durante o tratamento para os mesmos pacientes mostrados em **[A]** ($P < 0,001$). (Redesenhado de Hillmen et al. 2006.)

Na maioria das formas de anemia hemolítica o tratamento é sintomático (p. ex., analgesia nas crises dolorosas em pacientes com anemia falciforme) e de suporte (p. ex., atenção ao balanço hídrico, terapia com oxigênio, transfusão sanguínea quando essencial, tratamento da sobrecarga de ferro, fornecimento adequado de ácido fólico para suportar a renovação aumentada dos eritrócitos e, em alguns casos, antibióticos e imunização). A anemia hemolítica aguda associada a auto-anticorpos pode responder ao tratamento com glicocorticoides (Cap. 33).

Referências e leitura complementar

Fishbane, S. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. *Kidney Int.* 2009; 75:358–365.

Fishman, S. M., Christian, P., West, K. P. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr.* 2000; 3:125–150.

Kurzrock, R. Thrombopoietic factors in chronic bone marrow failure states: the platelet problem revisited. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11:1361–1367. (*Progresso lento, ver Li et al. adiante*)

Ferro e deficiência de ferro

Andrews, N. C. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:1986–1995.

Provan, D., Weatherall, D., 2000. Red cells, II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 355, 1260 – 1268.

Toh, B.-H., van Driel, I.R., Gleeson, P.A., 1997. Pernicious anaemia. *N. Engl. J. Med.* 337, 1441 – 1448. (*Imunopatogenese anemia perniciosa; figuras excelentes*)

EPO e PRCA

Berns, J.S., 2013. <<http://www.uptodate.com/contents/pure-red-cell-aplasia-due-to-anti-erythropoietin-antibodies>>.

Kuhlmann, M., Marre, M. Lessons learned from biosimilar epoietins and insulins. *Br. J. Diab. Vasc. Dis.* 2010; 10:90–97.

Locatelli, F., Del Vecchio, L., Pozzoni, P. Pure red-cell aplasia “epidemic” – mystery completely revealed? *Perit. Dial. Int.* 2007; 27(Suppl. 2):S303–S307.

Fatores estimulantes de colônias

Lieschke, G. J., Burges, A. W. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte–macrophage colony-stimulating factor. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:1–35. [99-106]. (*Revisões abrangentes que valem a pena ser lidas*)

Mohle, R., Kanz, L. Hematopoietic growth factors for hematopoietic stem cell mobilization and expansion. *Semin. Hematol.* 2007; 44:193–202.

Anemias hemolíticas

Charache, S., Terrin, M. L., Moore, R. D., et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle-cell-anemia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332:1317–1322. (*Teste importante, aleatório [randomizado] e controlado que evidencia a eficácia e a segurança após um acompanhamento médio de 21 meses*)

Hillmen, P., Young, N. S., Schubert, J., et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:1233–1243. (*O eculizumabe é uma terapia eficaz para HPN*)

Platt, O. S. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anaemia. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:1362–1369. (*Vinhet a clínica e discussão sobre essa forma de tratamento*)

Trombopoetina e trombocitopenia prolongada

Li, J., Yang, C., Xia, Y., et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood.* 2001; 98:3241–3248.

¹Cada gestação "custa" à mãe 680 mg de ferro, o equivalente a 1.300 ml de sangue, em razão das demandas fetais adicionadas às necessidades da expansão do volume sanguíneo e da perda de sangue no parto.

²O "diabetes bronzeado" – em que a sobrecarga crônica de ferro é tratada por meio de hemorragias repetidas, um dos poucos usos modernos desse que já foi um "remédio" quase universal; a policitemia vera é outra (causada por mutações nos precursores de eritrócitos que aumentam a sua proliferação).

³"Combinada" porque tanto a coluna lateral como a dorsal da medula são afetadas, gerando sintomas tanto motores quanto sensitivos.

⁴Pelo menos em países anglo-saxônicos; na França, são oralmente administradas altas doses de vitamina B₁₂ para alcançar a absorção suficiente para a eficácia terapêutica, apesar da ausência de fator intrínseco. Qualquer método é uma melhora da "dieta do fígado" de Minot & Murphy, em 1925, que exigia o consumo de enormes quantidades de fígado cru!

⁵O primeiro agente terapêutico a ser produzido pela tecnologia recombinante, por Amgen em 1989 – um grande sucesso comercial, levando à emergência de uma nova indústria biotecnológica – embora com alguns momentos de ansiedade (Fig. 25.3).

Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores

Considerações gerais

Este capítulo aborda os fármacos usados no tratamento de distúrbios inflamatórios e imunológicos. Ainda que em geral associada a doenças como a artrite reumatoide, a inflamação forma um componente significativo em muitas, se não a maioria, doenças encontradas na clínica, e, em consequência, os anti-inflamatórios são extensamente empregados em todos os ramos da medicina.

Os principais fármacos usados para tratar a inflamação podem ser divididos em cinco grupos principais:

- Fármacos que inibem a enzima ciclo-oxigenase (COX) – os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os coxibes.
- Fármacos antirreumáticos – os antirreumáticos modificadores da doença (ARMDs), incluindo alguns imunossupressores.
- Os glicocorticoides.
- Anticitocinas e outros agentes biológicos.
- Outros fármacos que não pertencem a esses grupos, incluindo anti-histamínicos e fármacos usados para controlar a gota.

Descrevemos primeiramente os efeitos terapêuticos, mecanismos de ação e efeitos indesejáveis comuns a todos os AINEs e estudamos, em mais detalhes, a aspirina, o paracet e os fármacos seletivos para a COX-2. Os fármacos antirreumáticos compreendem um grupo bastante heterogêneo e incluem fármacos imunossupressores, também utilizados para tratar outras doenças autoimunes e prevenir a rejeição de transplantes de órgãos. Os glicocorticoides são descritos no [Capítulo 33](#), mas são discutidos de maneira breve neste capítulo. Em seguida, consideramos a “revolução” biofarmacêutica que alterou o panorama terapêutico da doença grave. Por fim, consideramos os fármacos que não se encaixam facilmente nessas categorias: aqueles usados no tratamento da gota e os antagonistas dos receptores H1 da histamina, usados em afecções alérgicas agudas.

Inibidores da ciclo-oxigenase

Este grupo compreende os AINEs¹ “tradicionais” (no sentido histórico), assim como os

coxibes, que são mais seletivos para a COX-2. Estes fármacos, às vezes chamados fármacos semelhantes à aspirina, ou analgésicos antipiréticos, estão entre os mais usados de todos os agentes. Atualmente existem mais de 50 exemplos diferentes no mercado global; os exemplos comuns estão listados na [Tabela 26.1](#) e algumas estruturas de AINEs estão ilustradas na [Figura 26.1](#).

Tabela 26.1

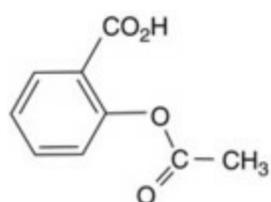
Comparação entre alguns anti-inflamatórios comuns, inibidores da ciclo-oxigenase

Fármaco	Tipo	Indicação	Seletividade para a COX	Comentários
Aceclofenaco	Fenilacetato	AR, OA, EA	–	–
Acemetacina	Éster indólico	DR, OA, ME, PO	–	Éster da indometacina
Ácido mefenâmico	Fenamato	AR, OA, PO, D	–	Atividade moderada
Ácido tiaprofênico	Propionato	AR, OA, ME	–	–
Ácido tolfenâmico	Fenamato	C&E	–	–
Aspirina	Salicilato	Uso principal CV	Fracamente seletiva para COX-1	Componente de muitos SPM
Celecoxibe	Coxibe	AR, OA, EA	Moderadamente seletiva para COX-2	Menos efeitos gastrointestinais
Cetoprofeno	Propionato	AR, OA, G, ME, PO, D	Fracamente seletiva para COX-1	Adequado para doença moderada
Cetorolaco	Pirrolizina	PO	Altamente seletiva para COX-1	–
Dexcetoprofeno	Propionato	PO, D, C&E	–	Isômero de cetoprofeno
Dexibuprofeno	Propionato	OA, ME, D, C&E	–	Enantiômero ativo do ibuprofeno
Diclofenaco	Fenilacetato	AR, OA, G, ME, PO, C&E	Fracamente seletiva para COX-2	Potência moderada. Diversos sais
Etodolaco	Piranocarboxilato	AR, OA	Moderadamente seletiva para COX-2	Possivelmente menos efeitos gastrointestinais
Etoricoxibe	Coxibe	AR, OA, G, EA	Muito seletiva para COX-2	–
Fenoprofeno	Propionato	AR, OA, ME, PO	Não seletiva	Pró-fármaco; ativado no fígado
Flurbiprofeno	Propionato	AR, OA, ME, PO, D, C&E	Muito seletiva para COX-1	–
Ibuprofeno	Propionato	AR, OA, ME, PO, D, C&E	Fracamente seletiva para COX-1	Adequado para crianças
Indometacina	Indol	AR, OA, G, ME, PO, D	Fracamente seletiva para COX-1	Adequado para doença moderada a grave
Meloxicam	Oxicam	AR, OA, EA	Moderadamente seletiva para COX-2	Possivelmente menos efeitos gastrointestinais
Nabumetona	Naftilalcetona	AR, OA	–	Pró-fármaco ativado no fígado
Naproxeno	Propionato	AR, OA, G, ME, PO,	Fracamente seletiva para COX-	Possivelmente seguro para CV?

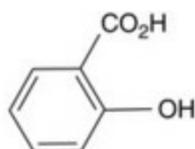
		D	1	
Parecoxibe	Coxibe	PO	-	Pró-fármaco ativado no fígado
Piroxicam	Oxicam	AR, OA, EA	Fracamente seletiva para COX-2	-
Sulindaco	Indeno	AR, OA, G, ME	Fracamente seletiva para COX-2	Pró-fármaco
Tenoxicam	Oxicam	AR, OA, ME	-	-

AR, artrite reumatoide; C&E, cefaleia e enxaqueca; CV, cardiovascular; D, dismenorrea; EA, espondilite anquilosante; G, gota aguda; ME, lesões musculoesqueléticas e dor; OA, osteoartrite; PO, dor pós-operatória; SPM, sem prescrição médica.

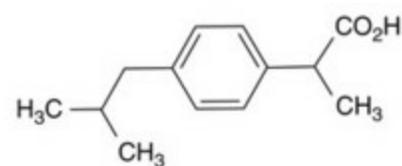
(Dados do British National Formulary 2013 e os dados da seletividade para a COX foram testados por Warner & Mitchell, 2004 e 2008.)



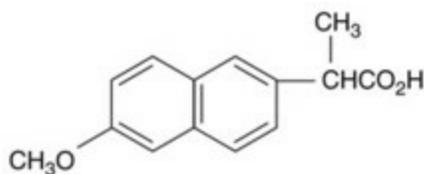
Aspirina
(Ácido acetilsalicílico)



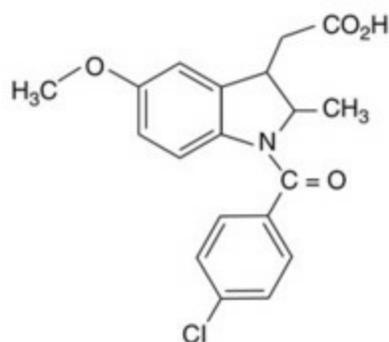
Ácido salicílico



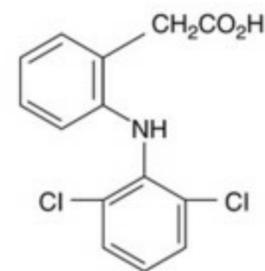
Ibuprofeno



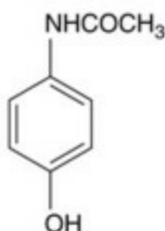
Naproxeno



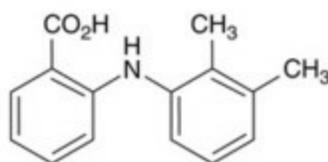
Indometacina



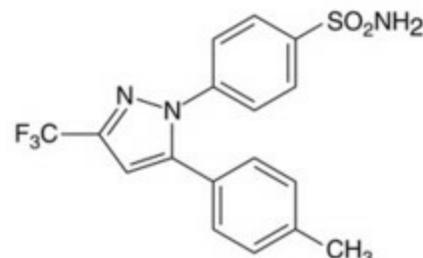
Diclofenaco



Paracetamol



Ácido mefenâmico



Celecoxibe

FIG. 26.1 Características estruturais significativas de alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e coxibes.

A aspirina contém um grupamento acetil que é responsável pela inativação da enzima COX. O ácido salicílico é o produto final quando a aspirina é desacetilada. Estranhamente apresenta atividade anti-inflamatória própria. O paracet é um agente analgésico de uso comum, também de estrutura simples. Os AINEs mais “clássicos” são ácidos carboxílicos. Entretanto, os coxibes (o exemplo aqui mostrado é o celecoxibe) geralmente contêm grupamentos sulfonamida ou sulfona. Pensa-se que estes são importantes na determinação da seletividade da molécula, pois impedem o acesso ao canal hidrofóbico da enzima COX-1 (Fig. 26.2).

Esses fármacos proporcionam alívio sintomático de febre, dor e edema em artropatia crônica, como ocorre na osteoartrite, na artrite reumatoide e em afecções inflamatórias mais agudas, como fraturas, entorses, traumas esportivos e outras lesões de partes moles. Eles são também úteis no tratamento de dores pós-operatórias, odontológicas, menstruais e para o alívio de cefaleias e enxaqueca. Vários AINEs estão à disposição para venda livre e são amplamente usados para tratar dores e desconfortos menores e outras doenças. Também há diversas formulações disponíveis de AINEs, incluindo comprimidos, injeções e géis. Praticamente todos esses fármacos, em especial os AINEs “clássicos”, podem causar efeitos indesejáveis significativos, sobretudo em idosos. Agentes mais modernos têm menos ações adversas.

Ainda que haja diferenças entre AINEs individuais, sua ação farmacológica primária está relacionada com sua habilidade compartilhada de inibir a enzima COX de ácidos graxos, inibindo desse modo a produção de prostaglandinas e tromboxanos. Como explicado no [Capítulo 17](#), há duas isoformas comuns dessa enzima, COX-1 e COX-2, mas podem existir outras isoformas ainda por caracterizar. Mesmo que COX-1 e COX-2 estejam estritamente relacionadas (mais de 60% de identidade de sequências) e catalisem a mesma reação, há importantes diferenças entre a expressão e a função dessas duas isoformas. A COX-1 é uma enzima *constitutiva* expressa na maioria dos tecidos, inclusive nas plaquetas do sangue. Ela desempenha funções de “manutenção” no organismo, estando envolvida em especial na homeostase dos tecidos, e é responsável, por exemplo, pela produção de prostaglandinas com funções em citoproteção gástrica ([Cap. 30](#)), agregação plaquetária ([Cap. 24](#)), autorregulação do fluxo sanguíneo renal ([Cap. 29](#)) e no início do parto ([Cap. 35](#)).

Em contraposição, a COX-2 é induzida principalmente nas células inflamatórias quando ativadas, por exemplo, pelas citocinas inflamatórias – interleucina (IL)-1 e fator de necrose tumoral (TNF)- α ([Cap. 18](#)). Deste modo, a isoforma COX-2 é a principal responsável pela produção dos mediadores prostanoídes da inflamação ([Vane & Botting, 2001](#)). Contudo, existem algumas exceções significativas. A COX-2 é expressa constitutivamente no rim, gerando prostaciclina, que tem um papel na homeostase renal ([Cap. 29](#)) e no sistema nervoso central (SNC), onde a sua função não está clara.

A maioria dos AINEs “tradicionais” inibe tanto a COX-1 como a COX-2, embora a sua potência relativa para cada isoforma seja diferente. Acredita-se que a ação anti-inflamatória (e provavelmente a maioria das ações analgésicas e antipiréticas) dos AINEs esteja relacionada à inibição de COX-2, enquanto seus efeitos indesejáveis – particularmente os que afetam o trato gastrointestinal – resultem sobretudo de sua inibição de COX-1. Compostos com ação inibitória seletiva sobre COX-2 estão hoje em uso clínico, mas conquanto esses fármacos apresentem menos efeitos gastrointestinais adversos, não estão nem perto de serem tão bem tolerados como esperado. Em parte, isso ocorre devido ao fato de muitos pacientes já terem sido expostos a fármacos menos seletivos e já terem sofrido certo comprometimento gastrointestinal. Dado que a COX-2 também parece ser importante para a cura e a resolução da inflamação, podem-se antecipar os problemas que ainda podem vir a ocorrer. Também existe uma preocupação sobre os efeitos cardiovasculares de todos os AINEs quando esses são utilizados

cronicamente. Algumas observações sobre a seletividade relativa de alguns AINEs hoje disponíveis e coxibes são dadas na [Tabela 26.1](#).

▼ Apesar de os AINEs diferirem em toxicidade e grau de aceitação e tolerância do paciente, as suas ações farmacológicas são, de modo geral, similares, com algumas exceções importantes. A **aspirina** tem outras ações farmacológicas qualitativamente diferentes (ver adiante), e o **paracet** é uma interessante exceção ao “estereótipo” geral dos AINEs. Apesar de excelente analgésico ([Cap. 42](#)) e antipirético, sua atividade anti-inflamatória é discreta e parece estar restrita a alguns casos especiais (p. ex., inflamação após extração dentária; ver [Skjelbred et al., 1984](#)). Demonstrou-se que o paracet inibe a biossíntese de prostaglandinas em algumas condições experimentais (p. ex., no SNC durante a febre), mas não em outras (ver também [Cap. 42](#)).

Mecanismo de ação

Em 1971, Vane *et al.* demonstraram que os AINEs inibem a biossíntese de prostaglandinas através da ação direta na enzima COX, e estabeleceram a hipótese de que esta única ação explica as suas ações terapêuticas e a maioria dos efeitos colaterais ([Fig. 26.2](#)). Desde então, isso foi confirmado por numerosos estudos.



Inibidores da ciclo-oxigenase

Esses fármacos têm três efeitos terapêuticos principais, fundamentados na supressão da síntese de prostanoídes em células inflamatórias principalmente por inibição da isoforma COX-2. São os seguintes:

- *Efeito anti-inflamatório*: a diminuição da prostaglandina E_2 e da prostaciclina reduz a vasodilatação e, indiretamente, o edema. O acúmulo de células inflamatórias não sofre redução direta.
- *Efeito analgésico*: diminuição da geração de prostaglandinas significa menos sensibilização de terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios, como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. O alívio da cefaleia provavelmente decorre da diminuição da vasodilatação mediada pelas prostaglandinas.
- *Efeito antipirético*: no sistema nervoso central a interleucina-1 libera prostaglandinas, que elevam o ponto de ajuste hipotalâmico para o controle da temperatura, causando febre. Os AINEs impedem esse mecanismo.

AINEs importantes são **aspirina**, **ibuprofeno**, **naproxeno**, **indometacina**, **piroxicam** e **paracet**. Agentes mais modernos com inibição mais seletiva de COX-2 (e, desse modo, com menos efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal) incluem **celecoxibe** e **etoricoxibe**.

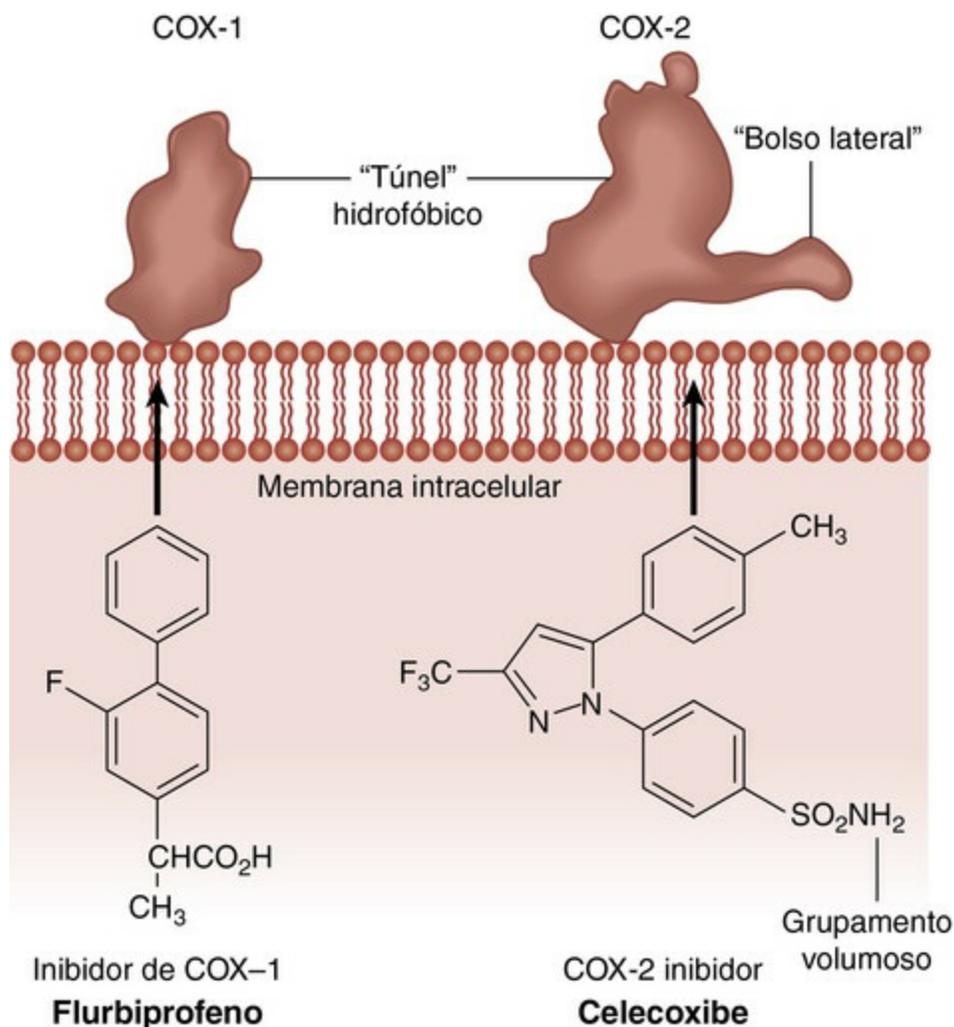


FIG. 26.2 Diagrama esquemático comparando os pontos de ligação da ciclo-oxigenase (COX)-1 e COX-2.

O desenho mostra as diferenças nos pontos de ligação dos AINEs nas duas isoformas. Observe que o ponto de ligação da COX-2 caracteriza-se por um “bolso lateral” que pode acomodar grupos relativamente volumosos, tais como o grupamento sulfonamida do celcoxibe, o que impediria seu acesso ao local COX-1. Outros AINEs, como o flurbiprofeno (mostrado aqui), podem entrar no local ativo de qualquer das duas enzimas. (Baseado em Luong et al.)

▼ As enzimas COX são bifuncionais, com duas atividades catalíticas distintas. A primeira, a etapa dioxigenase, incorpora duas moléculas de oxigênio à cadeia araquidônica (ou outro substrato de ácido graxo) em C11 e C15, dando origem ao intermediário endoperóxido altamente instável PGG₂, com um grupo hidroperoxi em C15. Uma segunda função da enzima, a peroxidase, faz a conversão da PGG₂ a PGH₂ com um grupo hidroxila em C15 (Cap. 17), que pode então ser convertido em outros prostanoides por distintas enzimas (isomerases, redutases ou sintases), conforme o tipo celular considerado. A COX-1 e a COX-2 são enzimas contendo heme que existem em forma de homodímeros anexados a membranas intracelulares. Curiosamente, apenas um monômero está cataliticamente ativo de cada vez. Além disso, a COX-1 e a COX-2 são estruturalmente semelhantes; ambas contêm um canal hidrofóbico no qual se ancoram o ácido araquidônico ou outros substratos de ácidos graxos para que a reação de oxigenação possa prosseguir.

A maioria dos AINEs inibem apenas a reação de dupla oxigenação inicial. São

geralmente inibidores “competitivos reversíveis” rápidos de COX-1, mas existem diferenças na cinética. A inibição de COX-2 é mais dependente do tempo e costuma ser irreversível. Para bloquear as enzimas, os AINEs penetram no canal hidrofóbico, formando pontes de hidrogênio com um resíduo de arginina na posição 120, impedindo, desse modo, que os substratos (ácidos graxos) entrem no domínio catalítico. No entanto, a alteração de um único aminoácido (isoleucina por valina na posição 523) na estrutura da entrada deste canal na COX-2 forma uma “protuberância” no canal que não é encontrada na COX-1. Isto é importante para compreender por que alguns fármacos, especialmente aqueles com grupos laterais grandes contendo enxofre, são mais seletivos para a isoforma COX-2 (Fig. 26.2). A aspirina, contudo, é uma anomalia. Ela entra no local ativo, acetila uma serina na posição 530 e inativa a COX irreversivelmente. Esta é a base dos efeitos prolongados da aspirina sobre plaquetas. Curiosamente, a COX inativada pela aspirina pode ainda produzir alguns hidroxiácidos, mas não consegue produzir PGG₂. A ligação dos AINEs a um monômero da COX consegue inibir a atividade catalítica do complexo dimérico.

Além da inibição da COX, outras ações podem contribuir para os efeitos anti-inflamatórios de alguns AINEs. Os radicais reativos de oxigênio produzidos por neutrófilos e macrófagos estão implicados na lesão tecidual em algumas afecções, e alguns AINEs (p. ex., **sulindaco**) têm efeito removedor (*scavenging*) de radicais de oxigênio, bem como atividade inibitória da COX, e assim podem diminuir a lesão tecidual. A aspirina também inibe a expressão do fator de transcrição NFκB (Cap. 3), que tem papel-chave na transcrição dos genes de mediadores inflamatórios.

Efeitos farmacológicos

Todos os AINEs têm efeitos muito semelhantes aos da aspirina, o arquétipo dos AINEs, que foi introduzida em clínica médica nos anos 1890. O perfil farmacológico desses fármacos está no quadro.

Efeitos terapêuticos

Efeitos anti-inflamatórios

Como descrito nos Capítulos 17 e 18, muitos mediadores coordenam as reações inflamatórias e alérgicas. Os AINEs reduzem aqueles componentes em que as prostaglandinas, principalmente as derivadas de COX-2, desempenham um papel significativo. Entre esses componentes estão a *vasodilatação* (por redução da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras) e o edema da inflamação, pois a vasodilatação facilita e potencializa a ação dos mediadores que aumentam a permeabilidade das vênulas pós-capilares, como a histamina (Cap. 17).

▼ Apesar de eliminarem os sinais e sintomas da inflamação, os AINEs apresentam

pouca ou nenhuma atividade sobre a doença crônica de base propriamente dita. Como uma classe, eles geralmente não apresentam efeito direto sobre outros aspectos da inflamação, como a liberação de citocinas/quimioquinas, migração de leucócitos, liberação de enzimas lisossômicas e produção de radicais tóxicos de oxigênio, todos contribuindo para o dano tecidual de condições inflamatórias crônicas como artrite reumatoide, vasculite e nefrite.

Efeitos antipiréticos

Um centro no hipotálamo controla o equilíbrio entre a produção e a perda de calor, regulando assim a temperatura corporal normal. A febre ocorre quando há um desequilíbrio deste “termostato” hipotalâmico que aumenta a temperatura corporal. Os AINEs “reajustam” o termostato. Uma vez que haja retorno ao ponto de ajuste normal, os mecanismos reguladores da temperatura (dilatação de vasos superficiais, sudorese etc.) entram em ação para reduzir a temperatura. A temperatura corporal normal no homem sadio não é afetada pelos AINEs.²

▼ Os AINEs exercem sua ação antipirética fundamentalmente através da inibição da produção de prostaglandinas no hipotálamo. Durante a infecção, endotoxinas bacterianas provocam a liberação da IL-1 dos macrófagos (Cap. 17). No hipotálamo, esta citocina estimula a geração de prostaglandinas do tipo E que elevam o ponto de ajuste da temperatura. A COX-2 pode ter participação no processo, porque a IL-1 induz esta enzima no endotélio vascular no hipotálamo. Há evidências de que as prostaglandinas não são os únicos mediadores de febre e, por isso, os AINEs podem ter um efeito antipirético adicional por mecanismos ainda desconhecidos.

Efeitos analgésicos

Os AINEs são eficazes contra a dor leve ou moderada, especialmente aquela originada de inflamação ou lesão tecidual. Foram identificados dois locais de ação.

Na periferia, os AINEs reduzem a produção de prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores para mediadores da inflamação como a bradicinina (Caps. 18 e 42), e são, portanto, eficazes no tratamento de artrite, bursite, dores de origem muscular e vascular, odontalgia, dismenorreia, a dor do pós-parto e a dor por metástases ósseas. Todas as afecções estão associadas a aumento da síntese local de prostaglandinas como resultado de indução da COX-2. Isoladamente ou em combinação com opioides, diminuem a dor do pós-operatório e, em alguns casos, podem reduzir a necessidade de opioides em até um terço. Sua capacidade de aliviar a cefaleia pode estar relacionada à redução do efeito vasodilatador das prostaglandinas sobre a vasculatura cerebral.

Além desses efeitos periféricos, há uma segunda ação central, possivelmente na medula espinal, menos bem caracterizada. As lesões inflamatórias periféricas aumentam a expressão da COX-2 e a liberação de prostaglandinas na medula, facilitando a transmissão das fibras de dor aferentes para os interneurônios no corno posterior (Cap. 42).

Efeitos adversos

De maneira geral, a carga de efeitos colaterais indesejáveis é alta, provavelmente pelo fato de os AINEs serem usados extensamente na população idosa, mais vulnerável, e frequentemente por períodos de tempo prolongados. Quando são usados em doenças articulares (que em geral necessitam de doses razoavelmente elevadas e uso contínuo e prolongado), há alta incidência de efeitos colaterais – sobretudo no trato gastrointestinal, mas também no fígado, rim, baço, sangue e medula óssea.

Como as prostaglandinas estão envolvidas na citoproteção gástrica, agregação plaquetária, autorregulação vascular renal e indução de trabalho de parto, todos os AINEs compartilham um perfil semelhante de efeitos colaterais indesejados nesses processos, dependentes de seus mecanismos de ação. Contudo, pode haver outros efeitos indesejáveis adicionais, próprios de membros individuais do grupo. Os fármacos seletivos para COX-2 apresentam menor (porém não desprezível) toxicidade gastrointestinal (ver adiante).

Distúrbios gastrointestinais

Os eventos gastrointestinais (GI) adversos são os efeitos indesejáveis mais comuns dos AINEs. Acredita-se que resultem principalmente da inibição da COX-1 gástrica, que sintetiza as prostaglandinas que normalmente inibem a secreção de ácido e protegem a mucosa (Cap. 30, Fig. 30.2).

Os sintomas típicos incluem desconforto gástrico (“dispepsia”), constipação, náuseas e vômitos e, em alguns casos, hemorragia e ulceração gástricas. Estima-se que 34 a 46% dos usuários de AINEs venham a ter algum dano gastrointestinal, que, mesmo eventualmente assintomático, pode representar um risco de hemorragia grave e/ou perfuração. Relata-se que esses efeitos GI graves resultam na hospitalização de mais de 100.000 pacientes por ano nos Estados Unidos da América, sendo que cerca de 15% desses pacientes morrem dessa doença iatrogênica (Fries, 1998). Observa-se lesão tanto quando os fármacos são administrados por via oral quanto sistêmica. No entanto, em alguns casos (sendo a aspirina um bom exemplo), o dano local da mucosa gástrica causada diretamente pelo próprio fármaco pode provocar a lesão. A administração oral de análogos de prostaglandina de “reposição”, como o **misoprostol** (Cap. 30), diminui a agressão gástrica produzida por esses agentes, e ambos são frequentemente coprescritos ou combinados num único comprimido.

Com base em numerosas evidências experimentais, era previsto que os agentes seletivos para COX-2 proporcionassem bom nível de efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, com menos dano gástrico. De fato, alguns fármacos mais antigos, que eram melhor tolerados na clínica (p. ex., **meloxicam**), revelaram ter alguma seletividade para COX-2. Dois grandes estudos prospectivos compararam os efeitos gastrointestinais adversos de dois inibidores altamente seletivos da COX-2 (o **celecoxibe** e o **rofecoxibe**) com aqueles causados por AINEs padrão em pacientes com artrite. Os coxibes mostraram algum benefício, embora os resultados não tenham sido tão claros quanto o esperado. No seguimento da terapia, a situação é complexa porque o grau de inibição das duas isoformas COX depende não apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas

também da cinética inibitória e da farmacocinética. Warner e Mitchell (2008) sugeriram que a melhor medida de “seletividade” dos AINEs consiste no grau em que estes inibem a COX-1 quando inibem a COX-2 em 80%.

No seguimento do tratamento com AINEs pode ocorrer também lesão do intestino delgado. Não é claro se um mecanismo dependente da COX está envolvido.

Reações cutâneas

Os *rashes* cutâneos são efeitos indesejáveis idiossincráticos comuns dos AINEs, particularmente com o **ácido mefenâmico** (10-15% de frequência) e o **sulindaco** (5-10% de frequência). Os efeitos vão desde reações eritematosas leves, urticária e fotossensibilidade até doenças mais graves e potencialmente fatais, incluindo a *síndrome de Stevens-Johnson* (um *rash* bolhoso que se estende para o intestino, ver [Cap. 57](#)), e a *necrólise epidérmica tóxica*³ (felizmente muito rara). O mecanismo é incerto.

Efeitos adversos renais

Doses terapêuticas de AINEs em indivíduos saudáveis praticamente não interferem com a função renal, mas em pacientes suscetíveis causam insuficiência renal aguda, que é reversível por suspensão da terapia ([Cap. 57](#), [Tabela 57.1](#)). Isto ocorre através da inibição da biossíntese dos prostanoídeos (PGE₂ e PGI₂; prostaciclina) envolvidos na manutenção do fluxo sanguíneo renal, especificamente na vasodilatação compensatória mediada por PGE₂ que ocorre em resposta à ação da norepinefrina (noradrenalina) ou da angiotensina II ([Cap. 29](#)). O risco é maior em recém-nascidos e idosos, assim como em pacientes com doenças cardíacas, hepáticas ou renais ou com redução do volume de sangue circulante.

O consumo crônico de AINEs, especialmente o “abuso”⁴ de AINEs, pode causar nefropatia analgésica, caracterizada por nefrite crônica e necrose papilar renal ([Cap. 29](#)). A **fenacetina** (já retirada do mercado) foi o principal vilão; o paracet, um de seus principais metabólitos, é muito menos tóxico. O uso regular de doses prescritas de AINEs é menos prejudicial para o rim do que o consumo intenso e prolongado de analgésicos de venda livre no contexto social.

Efeitos adversos cardiovasculares

Apesar de a aspirina ser amplamente conhecida pela sua ação benéfica antiplaquetária (ver adiante), outros AINEs não têm essa ação e produzem efeitos cardiovasculares adversos. Os AINEs contrapõem-se aos efeitos de alguns fármacos anti-hipertensivos, elevando, portanto, a pressão arterial em pacientes que não estão sob medicação anti-hipertensiva e levando a eventos cardiovasculares adversos, como AVC e infarto do miocárdio.

▼ Esses efeitos foram inicialmente reconhecidos durante ensaios clínicos com o inibidor de COX-2, rofecoxibe. A incerteza sobre os riscos cardiovasculares apresentados pela utilização desse fármaco levou no ano de 2002 à colocação de uma “etiqueta de alerta”. Porém os resultados de um ensaio de longo prazo, desenhado para avaliar a ação anticâncer do rofecoxibe, mostraram que o risco de eventos

cardiovasculares aumentava significativamente após 18 meses de tratamento com o fármaco. Em consequência, o fármaco foi retirado do mercado pelo seu fabricante em 2004.

Com a exceção da aspirina de baixa dose, os efeitos cardiovasculares adversos são comuns a todos os AINEs, especialmente no seguimento de uso prolongado (meses-anos), ou em pacientes com risco cardiovascular preexistente. Alguns fármacos (p. ex., **naproxeno**) parecem ser mais bem tolerados nesse aspecto do que outros (Ray *et al.*, 2009).

Os motivos para os efeitos adversos cardiovasculares são incertos e controversos. A inibição da COX-2 na região da *mácula densa* pode ser a explicação, uma vez que as prostaglandinas são importantes no controle da função renal, incluindo a regulação através das células dessa região no controle da liberação da renina e, conseqüentemente, da pressão sanguínea. O efeito hipertensivo é dependente da dose e do tempo e raramente ocorre com uma administração de curto prazo (*i.e.*, dias).

Outros efeitos adversos

Aproximadamente 5% dos pacientes expostos a AINEs podem apresentar asma sensível à aspirina. Não se conhece o mecanismo exato, mas a inibição de COX está relacionada (Cap. 28) com o envolvimento de uma infecção viral preexistente sensibilizadora. A aspirina é o pior agressor, mas há reação cruzada com os outros membros da classe, a não ser no caso dos inibidores de COX-2 (Cap. 28). Outros efeitos adversos muito menos comuns dos AINEs incluem efeitos no SNC, distúrbios na medula óssea e alterações hepáticas, sendo estas últimas mais prováveis se já houver comprometimento renal.⁵ A superdosagem de paracet causa insuficiência hepática. Todos os AINEs (exceto os inibidores da COX-2) impedem a agregação plaquetária, podendo, portanto, prolongar o sangramento. Mais uma vez a aspirina é o principal problema.



Efeitos adversos gerais dos inibidores das ciclo-oxigenase

Os efeitos adversos – muitos dos quais derivam da inibição da isoforma constitutiva, “de manutenção” da COX-1 – são comuns, particularmente em idosos, e incluem os seguintes:

- *Dispepsia, náuseas, vômitos e outros efeitos gastrointestinais.* Usuários crônicos podem sofrer lesões gástricas e intestinais, com risco de hemorragia, ulceração e perfuração, que levam à morte. A causa é a supressão de prostaglandinas gastroprotetoras na mucosa gástrica.
- *Reações cutâneas.* Mecanismo desconhecido.
- *Insuficiência renal reversível.* Observada principalmente em indivíduos com comprometimento da função renal por inibição da vasodilatação compensatória mediada pela prostaglandina I₂/E₂.
- *Efeitos cardiovasculares adversos.* Podem ocorrer com muitos AINEs e coxibes, assim

como estar relacionados com a inibição da COX-2 na mácula densa ou em outro lugar, levando à hipertensão.

- “*Nefropatia associada a analgésicos*”. Pode ocorrer após uso contínuo de doses altas de AINEs por longo tempo e costuma ser irreversível.
- *Distúrbios hepáticos, depressão da medula óssea*. Relativamente incomuns.
- *Broncoespasmo*. Observado em asmáticos “sensíveis à aspirina”. Não ocorre com os coxibes.

Alguns aines e coxibes importantes

A [Tabela 26.1](#) apresenta uma lista dos AINEs de uso comum. O emprego clínico dos AINEs está resumido no quadro clínico. Agora veremos alguns dos fármacos mais significantes de maneira mais detalhada.

Aspirina

A aspirina (ácido acetilsalicílico) foi um dos primeiros fármacos sintetizados e ainda é um dos mais consumidos em todo o mundo.⁶ Trata-se também de um componente comum em muitas preparações de venda livre. O fármaco em si é relativamente insolúvel, mas os seus sais de sódio e cálcio dissolvem-se de forma rápida em soluções aquosas.

A aspirina, inicialmente considerada um “velho burro de carga” anti-inflamatório, hoje em dia é pouco utilizada com esse propósito, tendo sido suplantada por outros AINEs mais bem tolerados. Atualmente, além do seu uso disseminado como um medicamento de venda livre, seu uso clínico é sobretudo como um fármaco cardiovascular, dada sua capacidade de causar uma prolongada inibição da COX-1 plaquetária e, portanto, reduzir sua agregação ([Cap. 24](#)).



Usos clínicos dos AINEs

Os AINEs são amplamente utilizados, porém causam graves efeitos adversos importantes (em especial gastrointestinais, renais, pulmonares e vasculares relacionados com suas principais ações farmacológicas, assim como efeitos idiossincráticos). De especial risco são os pacientes idosos e aqueles com distúrbios preexistentes. Os principais usos são:

- *Antitrombótico*: p. ex., **aspirina** ([Cap. 24](#)) para pacientes com alto risco de trombose arterial (p. ex., após infarto do miocárdio). (Outros AINEs, que causam inibição menos profunda da síntese de tromboxano plaquetário do que a **aspirina**, *aumentam* o risco de trombose e, se possível, devem ser evitados em indivíduos de alto risco.)
- *Analgesia* (p. ex., cefaleia, dismenorreia, lombalgia, metástases ósseas, dor pós-operatória):
 - uso por curto prazo: **aspirina**, **paracet** ou **ibuprofeno**
 - dor crônica: fármacos mais potentes e com duração de ação mais prolongada (p. ex., **naproxeno**, **piroxicam**), geralmente combinados com um opioide de baixa potência (p. ex., **codeína**, [Cap. 42](#))

– para reduzir a necessidade de narcoanalgésicos (o AINE **cetorolaco** é por vezes administrado no pós-operatório para este fim).

- *Anti-inflamatório*: p. ex., **ibuprofeno**, **naproxeno** para alívio sintomático na artrite reumatoide, gota e distúrbios de partes moles.
- *Antipirético*: **paracet.**

▼ Enquanto a inibição da função plaquetária é uma característica da maioria dos AINEs, o efeito da aspirina é mais duradouro. Isso ocorre porque a aspirina acetila de forma irreversível as enzimas COX, e enquanto essas proteínas podem ser substituídas em quase todas as células, as plaquetas, como não têm núcleo, não são capazes de realizar a síntese proteica *de novo*, permanecendo inativadas pelo seu tempo de vida (cerca de 10 dias). À medida que uma fração de plaquetas é substituída dia a dia na medula óssea, sua inibição gradualmente diminui. Todavia é necessária apenas uma pequena dose diária de aspirina (p. ex., 75 mg/dia) para suprimir a função plaquetária para níveis benéficos em paciente com risco de infarto do miocárdio e outros problemas cardiovasculares (Cap. 24). A visão de que até mesmo os pacientes sem risco se beneficiariam com a utilização profilática do fármaco (prevenção primária) foi desafiada por uma meta-análise (Baigent *et al.*, 2009), sugerindo que o risco de sangramento gastrointestinal na população normal supera a ação protetora. Em casos em que existe uma história prévia de episódios cardiovasculares, o uso de aspirina profilática (prevenção secundária) parece indiscutível.

O uso de aspirina também foi avaliado para outras indicações, quais sejam:

- **câncer colorretal**: a aspirina (e alguns inibidores de COX-2) pode reduzir alguns tipos de câncer colorretal e outros cânceres, embora tenha de se prestar atenção ao risco GI (Schorr, 2011).
- **doença de Alzheimer** (Cap. 40): evidências epidemiológicas sugerem que a aspirina pode ser benéfica, porém até o momento os ensaios clínicos foram desapontadores (Heneka *et al.*, 2011).
- **diarreia induzida por radiação**.

Aspectos farmacocinéticos

Como ácido fraco, a aspirina fica protonada no ambiente ácido do estômago, facilitando assim sua passagem pela mucosa. Contudo, a maior parte da absorção ocorre no íleo, em razão da extensa área de superfície das microvilosidades.

▼ A aspirina é rapidamente hidrolisada (em 30 minutos) por esterases no plasma e nos tecidos, em particular no fígado, produzindo *salicilato*. Este composto tem ações anti-inflamatórias próprias (na verdade, foi o anti-inflamatório original do qual a aspirina foi derivada); o mecanismo não está elucidado de forma clara, porém pode depender da inibição do sistema NFκB (Cap. 3) e, apenas secundariamente, da inibição da COX. O salicilato por via oral já não é usado para tratamento da inflamação, embora seja componente de algumas preparações tópicas. Cerca de 25% do salicilato é oxidado;

uma parte é conjugada originando glicuronídeo ou sulfato antes da eliminação, e cerca de 25% é eliminado inalterado, sendo que a urina alcalina acelera a eliminação (Cap. 8).

A meia-vida plasmática da aspirina dependerá da dose, mas a duração de ação não está diretamente relacionada à meia-vida plasmática, em razão da natureza irreversível da reação de acetilação pela qual o fármaco inibe a atividade da COX.



Aspirina

A **aspirina** (ácido acetilsalicílico) é o mais antigo anti-inflamatório não esteroideal. Atua inativando irreversivelmente a COX-1 e COX-2.

- Além de suas ações anti-inflamatórias, a **aspirina** inibe a agregação plaquetária, e seu principal uso clínico situa-se, atualmente, na terapia de doença cardiovascular.
 - É administrada por via oral e absorvida rapidamente; 75% são metabolizados no fígado.
 - Com baixas doses, a eliminação de seu metabólito salicinato segue cinética de primeira ordem (meia-vida de 4 h); com altas doses a cinética é de saturação (meia-vida de mais de 15 h).
 - Efeitos adversos:
 - com doses terapêuticas: é comum algum sangramento gástrico (geralmente discreto e assintomático)
 - com grandes doses: tonturas, surdez e tinido (“salicilismo”); pode ocorrer alcalose respiratória compensada
 - com doses tóxicas (p. ex., por autointoxicação): pode ocorrer acidose respiratória não compensada com acidose metabólica, particularmente em crianças
 - a aspirina está vinculada a uma encefalite pós-viral rara, porém grave (síndrome de Reye) em crianças.
 - se administrada concomitantemente com varfarina, a aspirina pode causar um aumento potencialmente perigoso do risco de hemorragia.

Efeitos adversos

Os salicilatos (p. ex., aspirina, **diflunisal** e **sulfassalazina**) podem produzir efeitos tóxicos locais e sistêmicos. A aspirina compartilha muitos dos efeitos indesejáveis gerais dos AINEs já descritos. Além disso, há efeitos indesejáveis específicos que ocorrem com a aspirina e outros salicilatos. A síndrome de Reye, um distúrbio raro em crianças que se caracteriza por encefalopatia hepática após uma doença viral aguda, tem uma taxa de mortalidade de 20-40%. A incidência da síndrome de Reye caiu de forma dramática com a retirada da aspirina para uso pediátrico. O *salicilismo*, que ocorre com a superdosagem de qualquer salicilato, é caracterizado por tinido, vertigem, diminuição da audição e, algumas vezes, por náuseas e vômitos.

▼ A intoxicação aguda por salicilatos (uma emergência médica que pode ocorrer principalmente com crianças e em tentativas de suicídio) causa grandes distúrbios dos equilíbrios ácido-base e eletrolítico. Os salicilatos desacoplam a fosforilação oxidativa (sobretudo na musculatura esquelética), levando ao aumento do consumo de oxigênio e, desse modo, ao aumento da produção de dióxido de carbono. Isto estimula a respiração, que também é estimulada por ação direta dos fármacos sobre o centro respiratório. A hiperventilação resultante causa alcalose respiratória, que é normalmente compensada por mecanismos renais envolvendo aumento da eliminação

de bicarbonato. Doses maiores, de fato, causam depressão do centro respiratório, sendo exalada menor quantidade de CO_2 e, portanto, aumentando o CO_2 no sangue. Como isso acontece sobre uma redução do bicarbonato plasmático, ocorrerá acidose respiratória não compensada. O quadro pode ser complicado por uma acidose metabólica, que resulta do acúmulo de metabólitos dos ácidos pirúvico, láctico e acetoacético (consequência indireta da fosforilação oxidativa desacoplada). Também é provável que ocorra hiperpirexia provocada pelo aumento da taxa metabólica, e a desidratação pode ocorrer após vômitos repetidos. No SNC, a estimulação inicial com excitação é seguida, eventualmente, por coma e depressão respiratória. Também pode ocorrer hemorragia, sobretudo em decorrência de depressão da agregação plaquetária.

Interações medicamentosas

A aspirina pode causar um aumento potencialmente perigoso do efeito da varfarina, em parte devido ao deslocamento desta última dos pontos de ligação das proteínas plasmáticas (Cap. 56), aumentando a sua concentração efetiva, e, em parte, porque seu efeito sobre plaquetas interfere com a homeostase (Cap. 24). A aspirina também antagoniza o efeito de alguns agentes anti-hipertensivos e uricosúricos, como a probenecida e a sulfimpirazona. Como a aspirina em baixas doses pode, por si só, reduzir a eliminação de uratos (Cap. 29), esta não deve ser usada na gota.

Paracet

O paracet (denominado acetaminophen nos Estados Unidos) é um dos analgésicos-antipiréticos não narcóticos mais comumente usados e faz parte de muitas preparações patenteadas de venda livre. Sob certo ponto de vista o fármaco constitui uma anomalia; ao lado de sua excelente atividade analgésica e antipirética, que pode ser atribuída à inibição da síntese de prostaglandinas no SNC, tem atividade inflamatória muito discreta e não compartilha os efeitos gástricos ou plaquetários adversos dos outros AINEs. Por esta razão, o paracet às vezes não é classificado como AINE.

▼ A descoberta de mais uma isoforma da COX, a COX-3 (um produto de *splice* alternativo da COX-1), no SNC de algumas espécies, sugeriu uma provável solução para este enigma. O paracet, bem como outros fármacos com propriedades semelhantes (p. ex., **antipirina** e **dipirona**), seria um inibidor seletivo desta enzima (Chandrasekharan *et al.*, 2002). No entanto, também foram propostas explicações alternativas que levam em consideração o ambiente de oxidação-redução local no SNC ou o efeito dos metabólitos do paracet nos canais Trp (ver a lista de leitura e o Cap. 42).

Aspectos farmacocinéticos

O paracet é bem absorvido quando administrado por via oral, sendo alcançadas as concentrações plasmáticas máximas em 30-60 minutos. A meia-vida plasmática das doses terapêuticas é de 2-4 horas, mas com doses tóxicas pode estender-se de 4-8 horas. O paracet é inativado no fígado, sendo conjugado originando glicuronídeo ou sulfato.

Efeitos adversos

Com doses terapêuticas, os efeitos colaterais são poucos e incomuns, embora algumas vezes ocorram reações alérgicas na pele. É possível que a ingestão regular de grandes doses por um longo período possa causar lesão renal.



Paracet

O **paracet** é um fármaco de uso comum para compra sem prescrição médica. Tem potente ação analgésica e antipirética, mas efeitos anti-inflamatórios mais discretos do que outros AINEs. A sua ação inibidora da COX parece ser específica para a enzima do SNC.

- É administrado por via oral e metabolizada no fígado (meia-vida de 2-4 h).
- Doses tóxicas causam náuseas e vômitos e, decorridas 24-48 h, ocorre lesão hepática potencialmente fatal por saturação das enzimas normais de conjugação, fazendo com que o fármaco seja convertido por oxidases de função mista em *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina. Caso não seja inativado por conjugação com glutatona, este composto reage com proteínas celulares e mata a célula.
- Caso sejam administrados precocemente, agentes que aumentam a glutatona (**acetilcisteína** intravenosa ou **metionina** oral) podem impedir a lesão hepática.

Doses tóxicas (10-15 g) causam hepatotoxicidade potencialmente fatal. Isto ocorre quando as reações normais de conjugação ficam saturadas e o fármaco é metabolizado por oxidases de função mista. O metabólito tóxico resultante, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, normalmente é inativado por conjugação com glutatona, mas quando está depletado, o intermediário tóxico se acumula no fígado e nos túbulos renais causando necrose.

▼ Os sintomas iniciais de intoxicação aguda pelo paracet são náuseas e vômitos, sendo a hepatotoxicidade uma manifestação tardia que ocorre 24-48 horas mais tarde. Outros detalhes dos efeitos tóxicos são dados no [Capítulo 57](#). Se o paciente for avaliado suficientemente próximo do momento da ingestão, a lesão hepática poderá ser prevenida por administração de agentes que aumentem a formação de glutatona no fígado (**acetilcisteína** por via intravenosa ou **metionina** por via oral). Decorridas mais de 12 horas da ingestão de uma alta dose, os antídotos que, por si mesmos, podem causar efeitos adversos (náuseas, reações alérgicas) têm menos probabilidade de ser úteis. Lamentavelmente, a ingestão de grandes quantidades de paracet é um método comum de suicídio.

Coxibes

Atualmente, no Reino Unido, estão disponíveis três coxibes para uso clínico; outros podem estar disponíveis em outros locais. Foram retirados vários do mercado por

alegada toxicidade cardiovascular e outras. Os coxibes são em geral sugeridos a pacientes para os quais o tratamento com AINEs convencionais traria uma grande probabilidade de efeitos gastrointestinais adversos graves. No entanto, os distúrbios gastrointestinais podem ainda ocorrer com coxibes, talvez porque a COX-2 esteja implicada na cura de úlceras preexistentes, de modo que a sua inibição pode retardar a recuperação de lesões mais antigas. Nesse caso, o risco cardiovascular deve ser avaliado antes de iniciar tratamento de longa duração, bem como no caso de tratamento com todos os AINEs.

Celecoxibe e etoricoxibe

O celecoxibe e o **etoricoxibe** têm autorização para venda no Reino Unido para alívio sintomático no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide e algumas outras condições.

▼ Ambos são administrados por via oral e têm perfis farmacocinéticos semelhantes, sendo bem absorvidos com concentrações plasmáticas máximas atingidas em 1-3 horas. São extensamente (mais de 99%) metabolizados no fígado, e a ligação a proteínas plasmáticas é alta (mais de 90%).

Os efeitos adversos comuns podem incluir cefaleia, tonturas, *rashes* cutâneos e edema periférico causado por retenção hídrica. Em razão do papel potencial da COX-2 no fechamento de úlceras, pacientes com doença preexistente devem evitar os fármacos se possível.

Parecoxibe

O **parecoxibe** é um pró-fármaco do **valdecoxibe**. Este último foi retirado do mercado, mas o parecoxibe foi liberado para o uso no tratamento de curto prazo de dor pós-operatória. É empregado por via parenteral, intravenosa ou intramuscular e é rapidamente quase todo convertido (mais de 95%) em valdecoxibe ativo por hidrólise enzimática no fígado.

▼ Os níveis sanguíneos máximos são atingidos em aproximadamente 30-60 minutos, dependendo da via de administração. A ligação a proteínas plasmáticas é alta. O metabólito ativo, o valdecoxibe, é convertido no fígado em vários metabólitos inativos e tem uma meia-vida no plasma de cerca de 8 horas. Reações cutâneas têm sido relatadas, algumas das quais graves, com o valdecoxibe, e os pacientes devem ser monitorados com cuidado. O fármaco também deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento da função renal, tendo sido relatada insuficiência renal ligada a este fármaco. Também pode ocorrer anemia pós-operatória.

Fármacos antirreumáticos

A artrite reumatoide é uma das afecções inflamatórias crônicas mais comuns nos países desenvolvidos, e uma causa comum de incapacidade. As articulações afetadas se tornam edemaciadas, doloridas, deformadas e imóveis. É provável que um em cada três pacientes

com artrite reumatoide fique gravemente incapacitado. Além disso, a doença tem, entre outras, manifestações sistêmicas cardiovasculares e risco aumentado de mortalidade. As alterações articulares degenerativas, causadas por uma reação autoimune, são caracterizadas por inflamação, proliferação da sinóvia e erosão da cartilagem e do osso. As citocinas inflamatórias primárias, IL-1 e TNF- α , têm um papel importante na doença (Cap. 17). A Figura 26.4 consiste num esquema simplificado mostrando o desenvolvimento da artrite reumatoide e os locais de ação dos fármacos terapêuticos.

Os fármacos mais usados na terapia inicial são os “antirreumáticos modificadores da doença” (ARMDs – em especial o **metotrexato**) e os AINEs. Ao contrário dos AINEs, que apenas reduzem os sintomas, os ARMDs podem suspender ou reverter a própria doença subjacente. Embora tais alegações sejam frequentemente demasiado otimistas, esses fármacos são ainda úteis no tratamento de certos grupos de pacientes, e Rau (2005) argumenta a favor de sua utilização contínua, apesar da disponibilidade de agentes anticitocinas mais recentes (ver adiante). Alguns imunossupressores (p. ex., **azatioprina**, **ciclosporina**) também são usados, assim como os glicocorticoides (discutidos nos Caps. 3 e 33).

Davis e Matteson (2012) revisaram a questão de como classificar e tratar esta miserável e incapacitante doença.

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

O termo “ARMD” é um conceito elástico que pode ser estendido para abarcar um grupo heterogêneo de agentes com estruturas químicas não relacionadas e diferentes mecanismos de ação. Estão incluídos nessa categoria metotrexato, **sulfassalazina**, **compostos de ouro**, **penicilamina**, **cloroquina** e outros antimaláricos (Tabela 26.2), assim como vários fármacos imunossupressores.

Tabela 26.2**Comparação de alguns fármacos “modificadores de doença” comuns e imunossupressores usados no tratamento de artrites**

Tipo	Droga	Indicação	Gravidade	Comentários
Complexos de ouro	Aurotiomalato de sódio	AR	–	Muitos efeitos adversos. Ação com latência prolongada
Antimaláricos	Cloroquina	AR, LES	Moderada	Usado quando outras terapias falham
	Sulfato de hidroxicloroquina	AR, LES	Moderada	Também é útil para algumas doenças cutâneas
Imunomoduladores	Metotrexato	AR, PS, ARJ	Moderada a grave	Um fármaco de “primeira-escolha”. Também usado para tratamento da doença de Crohn e câncer Frequentemente usado em combinação com outros fármacos
	Azatoprina	AR, DII	–	Usado quando outras terapias falham. Também usado na rejeição de transplantes, DII e eczema
	Ciclosporina	AR, DA, AP	Grave	Usado quando outras terapias falham, em algumas doenças cutâneas e rejeição de transplantes
	Ciclofosfamida	AR	Grave	Usado quando outras terapias falham
	Leflunomida	AR, AP	Moderada a grave	Também usado em artrite psoriática
AINE	Sulfasalazina	AR, AP, ARJ	–	Um fármaco de “primeira-escolha”. Também usado em colite ulcerosa
Metabólito da penicilina	Penicilamina	AR	Grave	Muitos efeitos adversos. Ação com latência prolongada

AINE, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; AP, artrite psoriática; AR, artrite reumatoide; ARJ, artrite reumatoide juvenil; DA, dermatite atópica; DII, doença inflamatória intestinal; LES, lupus eritematoso sistêmico; PS, psoríase.

Dados de diversas fontes, incluindo o British National Formulary, 2013.

▼ A ação antirreumática da maioria desses agentes foi descoberta por meio de uma mistura de acaso com intuição clínica. Quando os fármacos foram introduzidos, nada se sabia sobre seu mecanismo de ação, e décadas de experimentos *in vitro* resultaram mais em perplexidade do que em conhecimento. Os ARMDs em geral melhoram os sintomas e podem reduzir a atividade da doença na artrite reumatoide, conforme deduzido pela redução do número de articulações com edema e dor, pela pontuação de dor, pela pontuação de incapacidade, pela imagem radiográfica e pela concentração sanguínea de proteínas de fase aguda e de fator reumatoide (um anticorpo do tipo imunoglobulina IgM contra a IgG do hospedeiro).

Os ARMDs costumam ser denominados *fármacos de segunda linha*, com a implicação de que se recorre a eles somente quando outras terapias (p. ex., AINEs) falharam; contudo, a terapia com ARMD pode ser iniciada assim que se chegar a um diagnóstico definido. Seus efeitos clínicos em geral têm início lento (meses), sendo habitual fornecer “cobertura” com AINE durante a fase de indução. Se a terapia tiver sucesso (e a taxa de

sucesso é variável), a terapia concomitante com AINE (ou glicocorticoide) pode ser reduzida. Alguns ARMDs (p. ex., o metotrexato) têm valor no tratamento de outras doenças inflamatórias crônicas; em contraposição, não se acredita que outros (p. ex., a penicilamina) tenham ação anti-inflamatória geral. Os prováveis mecanismos de ação dos ARMDs foram revistos por [Bondeson \(1997\)](#) e [Cutolo \(2002\)](#).

Metotrexato

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que tem atividade citotóxica e imunossupressora ([Cap. 56](#)). Ele possui ação antirreumática útil e confiável e é comumente um fármaco de primeira escolha. Apresenta início de ação mais rápido que outros ARMDs, mas o tratamento tem de ser monitorado com atenção, em razão de discrasias sanguíneas (algumas fatais) e cirrose hepática. É, no entanto, superior a muitos outros ARMDs em termos de eficácia e tolerância do paciente, sendo frequentemente dado em conjunto com fármacos anticitocinas.

O seu mecanismo de ação não está relacionado com o seu efeito no ácido fólico (que é rotineiramente coadministrado para prevenir discrasia hemorrágica), mas pode estar conectado com a sua capacidade para bloquear a captura de adenosina (ver [Cap. 16](#) e [Chan & Cronstein, 2010](#)).

Sulfassalazina

A sulfassalazina, outro ARMD comum de primeira escolha no Reino Unido, produz remissão na artrite reumatoide ativa e é usada para doença inflamatória intestinal crônica ([Cap. 30](#)). Ela pode atuar também removendo metabólitos tóxicos do oxigênio produzidos por neutrófilos. Tal fármaco é um complexo de sulfonamida (sulfapiridina) e salicilato, separado em suas partes componentes por bactérias no cólon, sendo o ácido 5-aminossalicílico o suposto radical que faz a remoção dos metabólitos tóxicos. É mal absorvida após a administração oral.

▼ O fármaco é geralmente bem tolerado, mas os efeitos adversos comuns incluem distúrbios gastrointestinais, mal-estar e cefaleia. Reações cutâneas e leucopenia podem ocorrer, mas são reversíveis com a suspensão do fármaco. A absorção de ácido fólico algumas vezes é comprometida; isto pode ser contraposto fornecendo-se suplementos de ácido fólico. Também foi relatada uma diminuição reversível da contagem de espermatozoides. A exemplo de outras sulfonamidas, podem ocorrer depressão da medula óssea e reações de tipo anafilático em alguns pacientes. Pode ser necessária a monitoração hematológica.

Penicilamina

A penicilamina é a *dimetilcisteína*; é uma das substâncias produzidas por hidrólise da penicilina e aparece na urina depois do tratamento com esse fármaco. O isômero D é usado na terapia da doença reumática. Cerca de 75% dos pacientes com artrite reumatoide respondem à penicilamina. Os efeitos terapêuticos são observados em

questão de semanas, mas não alcançam um platô por vários meses. Admite-se que a penicilamina modifique a doença reumática em parte por diminuir a resposta imunológica e a geração de IL-1 e/ou, em parte, impedindo a maturação do colágeno recém-sintetizado. No entanto, o mecanismo de ação exato ainda é motivo de discussão. O fármaco tem um grupo tiol altamente reativo e também tem a propriedade de quelar metais, que é aproveitada no tratamento da *doença de Wilson* (deposição patológica de cobre, causando neurodegeneração e doença hepática) e na intoxicação por metais pesados.

▼ A penicilamina é administrada por via oral, e somente metade da dose é absorvida. Alcança concentrações plasmáticas máximas em 1-2 horas e é eliminada na urina. A dose inicial é baixa e é aumentada aos poucos, visando minimizar os efeitos indesejáveis que ocorrem em cerca de 40% dos pacientes e determinar a suspensão do tratamento. *Rashes* e estomatites são os efeitos indesejáveis mais comuns e podem desaparecer se a dosagem for reduzida. Observam-se anorexia, febre, náuseas e vômitos, além de distúrbios da gustação (os últimos relacionados à quelação de zinco), que costumam desaparecer com a continuação do tratamento. Ocorre proteinúria em 20% dos pacientes e deve ser monitorada. A monitoração hematológica também é necessária no início do tratamento. Em caso de trombocitopenia, pode ser necessário reduzir a dose. Leucopenia ou anemia falciforme são contraindicações absolutas, assim como as condições autoimunes (p. ex., tireoidite, miastenia grave). Como a penicilamina é um quelante de metais, não deverá ser empregada concomitantemente com compostos de ouro.

Compostos de ouro

O ouro é administrado sob a forma de um complexo orgânico, o **aurotiomalato de sódio**. O efeito anti-inflamatório se desenvolve lentamente por 3-4 meses. A dor e o edema articular diminuem, assim como a progressão das lesões ósseas e articulares. O mecanismo de ação não está esclarecido. O aurotiomalato de sódio é administrado por injeção intramuscular profunda. Os complexos de ouro gradualmente se acumulam nas células sinoviais nas articulações, mas também em outros tecidos, como as células hepáticas, túbulos renais, o córtex da suprarrenal e em macrófagos, permanecendo por algum tempo depois da suspensão do tratamento. A eliminação é sobretudo renal, mas uma parte é eliminada no trato gastrointestinal. A meia-vida inicial é de 7 dias, mas aumenta no decorrer do tratamento, de modo que o fármaco é geralmente administrado num primeiro momento em intervalos semanais e a seguir mensais.

▼ Os efeitos indesejáveis com o aurotiomalato são observados em cerca de um terço dos pacientes tratados, havendo efeitos tóxicos sérios em cerca de um paciente a cada 10. Os efeitos indesejáveis importantes incluem *rashes* cutâneos (que podem ser graves), úlceras bucais, sintomas de resfriado inespecífico, proteinúria, trombocitopenia e discrasias sanguíneas. Podem ocorrer reações anafiláticas. Se a

terapia for suspensa quando aparecem os primeiros sintomas, a incidência de efeitos tóxicos graves é relativamente baixa.

Fármacos antimaláricos

A **hidroxicloroquina** e a cloroquina são fármacos 4-aminoquinolínicos usados, sobretudo, na prevenção e tratamento de malária ([Cap. 54](#)), mas também são usados como ARMDs. A cloroquina geralmente fica reservada para casos em que outros tratamentos tenham falhado. Além disso, elas são usadas para tratar outra doença autoimune, o lúpus eritematoso sistêmico, mas são contraindicadas para pacientes com artropatia psoriática, uma vez que pioram as lesões de pele. O antimalárico relacionado, **mepacrina**, também é eventualmente usado no lúpus discoide. Os efeitos antirreumáticos não aparecem antes de 1 mês ou mais após o início do tratamento, e somente metade dos pacientes tratados responde ao fármaco. A administração, os aspectos farmacocinéticos e os efeitos indesejáveis da cloroquina são abordados no [Capítulo 54](#); a vigilância da toxicidade ocular é particularmente importante.

Fármacos imunossupressores

▼ Os imunossupressores são usados na terapia de doenças autoimunes e com o objetivo de prevenir e/ou tratar rejeição de transplantes. Como comprometem as respostas imunológicas, trazem o risco de uma diminuição da resposta a infecções e podem facilitar a emergência de linhagens celulares malignas. No entanto, a relação entre estes efeitos adversos e a potência para prevenir rejeição de enxertos varia com os diferentes fármacos. O uso clínico dos imunossupressores está resumido no quadro clínico.

A maioria desses fármacos atua durante a fase de indução da resposta imunológica, reduzindo a proliferação de linfócitos ([Cap. 6](#)), embora outros também inibam aspectos da fase efetora. Há três grupos principais:

- fármacos que inibem a produção ou a ação da IL-2 (p. ex., ciclosporina, **tacrolimo**);
- fármacos que inibem a expressão de genes de citocinas (p. ex., corticosteroides);
- fármacos que inibem a síntese de purinas ou pirimidinas (p. ex., azatioprina, **micofenolato de mofetila**).

Ciclosporina

A ciclosporina é um composto de ocorrência natural e foi identificado primeiramente em fungos. É um peptídeo cíclico de 11 resíduos de aminoácidos (incluindo alguns não encontrados em animais) com potente atividade imunossupressora, mas sem efeito sobre a reação inflamatória aguda em si. Sua atividade incomum, que, diferentemente dos imunossupressores mais antigos, não envolve citotoxicidade, foi descoberta em 1972 e foi crucial para o desenvolvimento da cirurgia de transplantes (para uma revisão detalhada,

ver Borel *et al.*, 1996). O fármaco tem numerosas ações, mas as relevantes para a imunossupressão são:

- diminuição da proliferação clonal de linfócitos T, primariamente por inibição da síntese de IL-2 e possivelmente também por diminuição da expressão dos receptores para IL-2;
- redução da indução e da proliferação clonal de linfócitos T citotóxicos a partir de linfócitos T precursores CD8+;
- redução da função de linfócitos T efetores responsáveis por respostas mediadas por células (p. ex., diminuição da hipersensibilidade tardia);
- certa redução das respostas de linfócitos B dependentes de linfócitos T.



Usos clínicos dos imunossupressores

Os fármacos imunossupressores são utilizados por especialistas, geralmente em combinação com glicocorticoides e/ou fármacos citotóxicos:

- Para retardar o progresso de doença reumática e outros tipos de artrite, incluindo artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite juvenil: fármacos antirreumáticos modificadores da doença (ARMDS), entre eles, **metotrexato**, **leflunomida**, **ciclosporina**; os *moduladores de citocinas* (p. ex., **adalimumabe**, **etanercepte**, **infiximabe**) são utilizados quando a resposta ao metotrexato ou a outro ARMD tiver sido inadequada.
- Para suprimir a rejeição de órgãos transplantados, p. ex., **ciclosporina**, **tacrolimo**, **sirolimo**.
- Para suprimir a doença enxerto-*versus*-hospedeiro após transplante de medula óssea (p ex., **ciclosporina**).
- Em condições autoimunes incluindo a púrpura trombocitopênica idiopática, algumas formas de anemia hemolítica e de glomerulonefrite e miastenia grave.
- Em caso de doença inflamatória intestinal grave (p. ex., **ciclosporina** na colite ulcerativa, **infiximabe** na doença de Crohn).
- Em caso de doença cutânea grave (p. ex., **pimecrolimo**, **tacrolimo** para eczema atópico não controlado por glicocorticoides tópicos; **etanercepte**, **infiximabe** para psoríase em placas muito grave não responsiva ao **metotrexato** ou à **ciclosporina**).



Imunossupressores

- A proliferação clonal dos linfócitos T *helper* pode diminuir através da inibição da transcrição da interleucina (IL)-2; a **ciclosporina**, o **tacrolimo**, o **sirolimus**, o **pimecrolimus** e os glicocorticoides atuam desse modo.
 - A **ciclosporina** e o **tacrolimo** ligam-se a proteínas citosólicas (imunofilinas) e produzem seus efeitos sobre a transcrição gênica através da inibição da calcineurina ou ativando proteínas quinases.

- A **ciclosporina** e o **tacrolimo** são administrados por via oral ou intravenosa; um efeito adverso comum é a nefrotoxicidade.
- Para glicocorticoides, ver quadro separado.
- A síntese de DNA é inibida por:
 - **azatioprina**, através de seu metabólito ativo mercaptopurina
 - **micofenolato de mofetila**, através da inibição da síntese de novo de purinas.

Eventos de transdução de sinais dos linfócitos T são bloqueados por **basiliximabe** e **daclizumabe**, que são anticorpos monoclonais contra a cadeia α do receptor de IL-2.

A principal ação é um efeito inibitório relativamente seletivo sobre a transcrição do gene da IL-2, embora também tenha sido relatado um efeito semelhante sobre a interferona- γ (IFN- γ) e a IL-3. Em geral, a interação do antígeno com um receptor de linfócitos T *helper* (Th) resulta em aumento de Ca^{2+} intracelular (**Caps. 2 e 6**), o que, por sua vez, estimula uma fosfatase, a calcineurina. Isto ativa vários fatores de transcrição que iniciam a expressão de IL-2. A ciclosporina liga-se à ciclofilina, um membro proteico citosólico da família das imunofilinas (grupo de proteínas que atua como receptores intracelulares para tais fármacos). O complexo fármaco-imunofilina liga-se à calcineurina, que atua de forma oposta às muitas proteínas quinases envolvidas em transdução de sinais (**Cap. 3**) e a inibe, impedindo assim a ativação dos linfócitos Th e a produção de IL-2 (**Cap. 6**).

A ciclosporina em si é mal absorvida por via oral, mas pode ser administrada por esta via numa formulação mais facilmente absorvida, ou por infusão intravenosa. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são em geral atingidas em cerca de 3-4 horas. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 24 horas. Ocorre metabolismo no fígado e a maioria dos metabólitos é eliminada na bile. A ciclosporina se acumula na maioria dos tecidos em concentrações três a quatro vezes maiores que as observadas no plasma. Uma parte do fármaco permanece no tecido linfomieloide e em depósitos de gordura por algum tempo depois de suspensa a administração.

O efeito adverso mais comum e mais grave da ciclosporina é a nefrotoxicidade, que não se acredita estar ligada à inibição da calcineurina. Esse efeito pode constituir um fator limitante para o uso do fármaco em alguns pacientes (ver também **Cap. 57**). Também podem ocorrer hepatotoxicidade e hipertensão. Efeitos adversos menos importantes incluem anorexia, letargia, hirsutismo, tremores, parestesias (formigamentos), hipertrofia gengival (em especial quando prescrita juntamente com antagonistas do cálcio como anti-hipertensivos; **Cap. 22**) e distúrbios gastrointestinais. A ciclosporina não tem efeito depressor sobre a medula óssea.

Tacrolimo

O tacrolimo é um antimicrobiano macrolídeo de origem fúngica que tem um mecanismo de ação muito semelhante ao da ciclosporina, mas potência maior. A principal diferença é que o receptor interno para este fármaco não é a ciclofilina, mas uma imunofilina distinta denominada FKBP (FK-binding protein – proteína de ligação a FK, assim chamada porque o tacrolimo foi num primeiro momento denominado FK506). O complexo

tacrolimo-FKBP inibe a calcineurina com os efeitos descritos anteriormente. Não é usado na artrite, mas sobretudo em transplantação de órgãos e eczema atópico grave. O **pimecrolimo** (usado no tratamento de eczema atópico) age na mesma maneira. O **sirolimo** (usado para prevenir rejeição de órgãos após transplante e no revestimento de *stents* cardíacos para prevenir reestenose; [Cap. 22](#)) também é combinado com uma imunofilina, porém ativa uma proteína quinase para produzir seu efeito imunossupressor.

▼ O tacrolimo pode ser administrado por via oral ou intravenosa, ou em pomada para uso tópico em caso de doença inflamatória cutânea. É metabolizado em 99% pelo fígado e tem meia-vida de aproximadamente 7 horas. Os efeitos adversos do tacrolimo são semelhantes aos da ciclosporina, porém mais pronunciados. A incidência de nefrotoxicidade e neurotoxicidade é mais alta, mas a de hirsutismo é mais baixa. Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais e metabólicos (hiperglicemia). Embora trombocitopenia e hiperlipidemia sejam relatadas, elas respondem à redução da dosagem.

Azatioprina

A azatioprina interfere com a síntese de purinas e é citotóxica. É usada de forma ampla para imunossupressão, em particular para o controle de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, e para prevenção da rejeição de tecidos em cirurgias de transplante. Esse fármaco é metabolizado gerando mercaptopurina, um análogo que inibe a síntese de DNA ([Cap. 56](#)). As reações imunológicas mediadas por células e anticorpos são deprimidas por este fármaco, pois ele inibe a proliferação clonal durante a fase de indução da resposta imunológica ([Cap. 6](#)) por ação citotóxica sobre as células em divisão. Como ocorre com a própria mercaptopurina, o principal efeito indesejável é a depressão da medula óssea. Outros efeitos tóxicos são náuseas e vômitos, erupções cutâneas e hepatotoxicidade de grau leve.

Ciclofosfamida

A **ciclofosfamida** é um imunossupressor potente usado majoritariamente no tratamento do câncer. O seu mecanismo de ação é explicado no [Capítulo 56](#). Ela possui uma toxicidade substancial e, por isso, é geralmente reservada para casos graves de artrite reumatoide em que todas as outras terapias falharam.

Micofenolato de mofetila

O micofenolato de mofetila é um derivado semissintético de um antibiótico fúngico usado para evitar a rejeição do órgão. É convertido no organismo em *ácido micofenólico*, que restringe a proliferação de linfócitos T e B e reduz a produção de linfócitos T citotóxicos por inibição da inosina monofosfato desidrogenase. Essa enzima é crucial para a biossíntese *de novo* de purinas nos linfócitos T e B (outras células podem gerar purinas através de outra via), de modo que o fármaco tem uma ação razoavelmente

seletiva.

▼ O micofenolato de mofetila é administrado por via oral e é bem absorvido. Hidróxidos de magnésio e de alumínio comprometem a absorção, e a colestiramina reduz as concentrações plasmáticas. O metabólito ácido micofenólico passa pelo ciclo êntero-hepático e é eliminado pelos rins na forma de glicuronídeo inativo. São comuns os efeitos adversos gastrointestinais.

Leflunomida

A **leflunomida**, usada em especial para tratar artrite reumatoide e às vezes para prevenir a rejeição de transplantes, tem efeito inibitório relativamente específico sobre linfócitos T ativados. Ela dá origem a um metabólito que inibe a síntese *de novo* das pirimidinas por inibição da di-hidro-orotato desidrogenase. Ativa por via oral e bem absorvida do trato gastrointestinal, apresenta ainda meia-vida plasmática prolongada e o metabólito ativo sofre circulação êntero-hepática. Os efeitos indesejáveis incluem diarreia, alopecia, elevação das enzimas hepáticas e risco de insuficiência hepática. A prolongada meia-vida aumenta o risco de toxicidade cumulativa.

Glicocorticoides

A ação terapêutica dos glicocorticoides envolve os seus efeitos inibitórios da resposta imunológica e suas ações anti-inflamatórias. Esses efeitos são descritos no [Capítulo 33](#), e seus locais de ação sobre as reações de imunidade celular estão indicados na [Figura 26.4](#). Os glicocorticoides são imunossupressores principalmente porque, como a ciclosporina, restringem a proliferação clonal das células Th através da diminuição da transcrição do gene para IL-2. No entanto, eles também diminuem a transcrição de muitos outros genes de citocinas (incluindo os para TNF- α , IFN- γ , IL-1 e muitas outras interleucinas) tanto na fase de indução como na efetora da resposta imunológica. A síntese e a liberação de proteínas anti-inflamatórias (p. ex., anexina 1, inibidores de protease) também aumentam. Esses efeitos são mediados através da inibição da ação de fatores de transcrição, tais como a proteína-1 ativadora e o NF κ B ([Cap. 3](#)).

Fármacos anticitocinas e outros biofármacos

Os fármacos neste tópico provavelmente representam o maior avanço conceitual e tecnológico que houve no tratamento de inflamação crônica grave em décadas ([Maini, 2005](#)). Com seu uso, o tratamento pode, pela primeira vez, visar a aspectos específicos dos processos patológicos. Esses fármacos são substâncias biofarmacêuticas, ou biofármacos, ou seja, são anticorpos frutos de engenharia recombinante e outras proteínas ([Cap. 59](#)). Como tais, sua produção é difícil e cara, limitando seu uso. No Reino Unido, sua utilização (no National Health Service) fica em geral restrita aos pacientes que não respondem adequadamente a outras terapias com ARMDs, e normalmente eles são fornecidos somente sob supervisão de um especialista. Alguns desses fármacos são

administrados em combinação com o metotrexato, que aparentemente tem uma ação sinérgica anti-inflamatória.

As características e indicações de alguns biofármacos disponíveis são expostas na [Tabela 26.3](#). O efeito de dois desses agentes na artrite reumatoide é ilustrado na [Figura 26.3](#) (pág. 321). Muitos neutralizam citocinas solúveis. O **adalimumabe**, **certolizumabe pegol**, **golimumabe**, **etanercepte** e **infliximabe** têm como alvo o TNF- α ; a anacinra tem como alvo a IL-1 e o **tocilizumabe**, a IL-6. O **abatacepte** e o **natalizumabe** têm como alvo as células T, interferindo com a ativação, proliferação ou migração. O **rituximabe** e o **belimumabe** têm como alvo as células B. Apesar de esses não serem utilizados no tratamento de artrite, o **basiliximabe**, **belatacepte** e o **daclizumabe** estão incluídos na tabela, pois previnem a rejeição de órgãos transplantados de forma semelhante – através da supressão da proliferação das células T.

Tabela 26.3**Agentes biológicos utilizados no tratamento de doenças inflamatórias**

Alvo	Fármaco	Tipo	Modo de ação	Indicação
TNF solúvel	Adalimumabe	Ab monoclonal humanizado	Imuno-neutralização	AR (moderada-grave), AP, EA, PP, DC
	Certolizumabe pegol	Fragmento de ac peguilado		AR ^a (moderada-grave)
	Golimumabe	Ac monoclonal humanizado		AR (moderada-grave), AP, PS
	Infliximabe	Ac quimérico neutralizante		AR ^a (moderada-grave), AP, EA, PP
	Etanercepte	Proteína de fusão do receptor-armadilha	Neutralização	AR ^a (moderada-grave), AP, EA, PP
IL-1 solúvel	Anacinra	Versão recombinante da IL-1	Neutralização	AR ^a (moderada-grave)
IL-6 solúvel	Tocilizumabe	Ab monoclonal humanizado	Neutralização	AR ^a (moderada-grave)
Células T	Abatacepte	Proteína de fusão	Previne a coestimulação das células T	AR ^a (moderada-grave)
	Basiliximabe	Ac monoclonal quimérico	Antagonista do receptor de IL-2	Imunossupressão para cirurgia de transplante
	Balatacepte	Proteína de fusão	Previne a ativação das células T	
	Daclizumabe	Ac monoclonal humanizado	Antagonista do receptor de IL-2	
	Natalizumabe	Ac monoclonal humanizado	VLA-4 em linfócitos (neutraliza)	Esclerose múltipla grave
Células B	Belimumabe	Ac monoclonal humanizado	Imuno-neutraliza o fator de ativação das células B	LES
	Rituximabe	Ac monoclonal quimérico	Causa lise das células B	AR ^a (moderada-grave), algumas doenças malignas

^aUsado em conjunto com o metotrexato. ac, anticorpo; AP, artrite psoriática; AR, artrite reumatoide; DC, doença de Crohn; ES, espondilite anquilosante; LES, lúpus eritematoso sistêmico; PP, psoríase em placa (p. ex., cutânea).

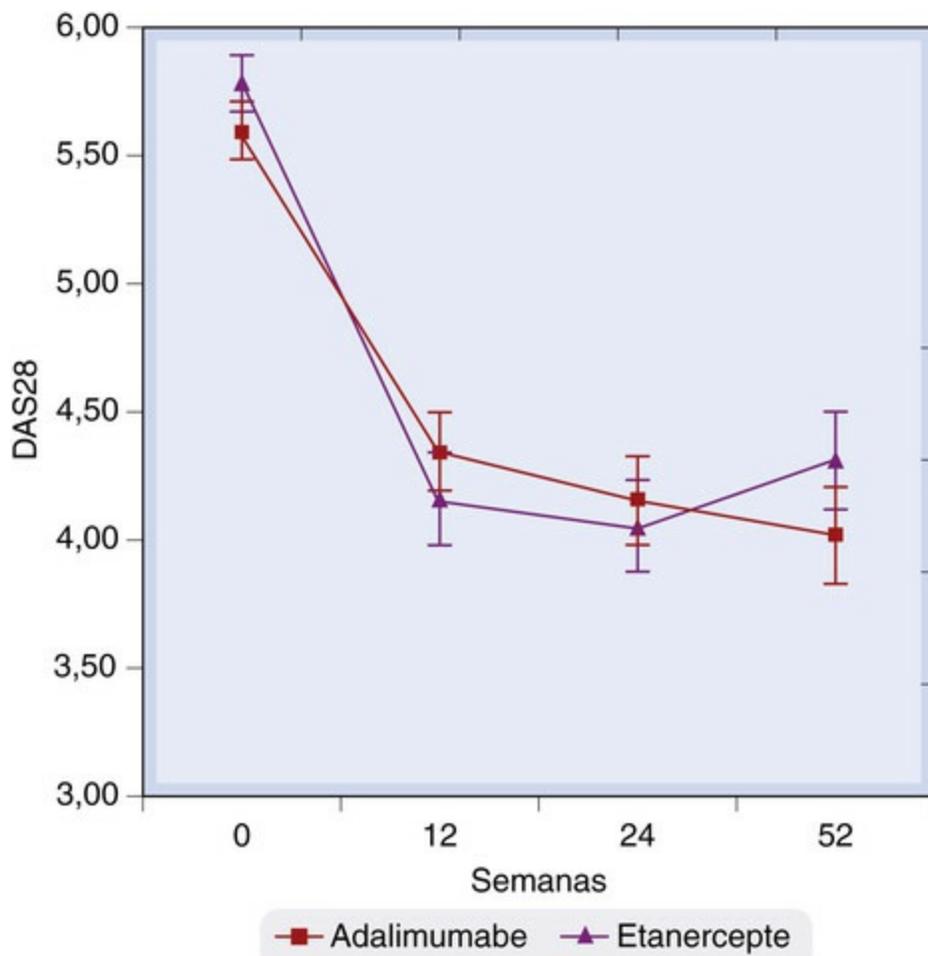


FIG. 26.3 O efeito dos agentes biológicos anticitocinas na artrite reumatoide. Nessa figura, o adalimumabe (um anticorpo monoclonal humanizado que neutraliza o TNF) e o etanercepte (uma proteína de fusão do receptor-armadilha que se liga ao TNF) foram usados para tratar pacientes com artrite reumatoide ativa. O eixo Y mede um composto de escalas de atividade da doença obtido da avaliação clínica de 28 articulações (DAS28: quanto menor o valor, menor o edema e a dor das articulações). (De Jobanputra et al. 2012.)

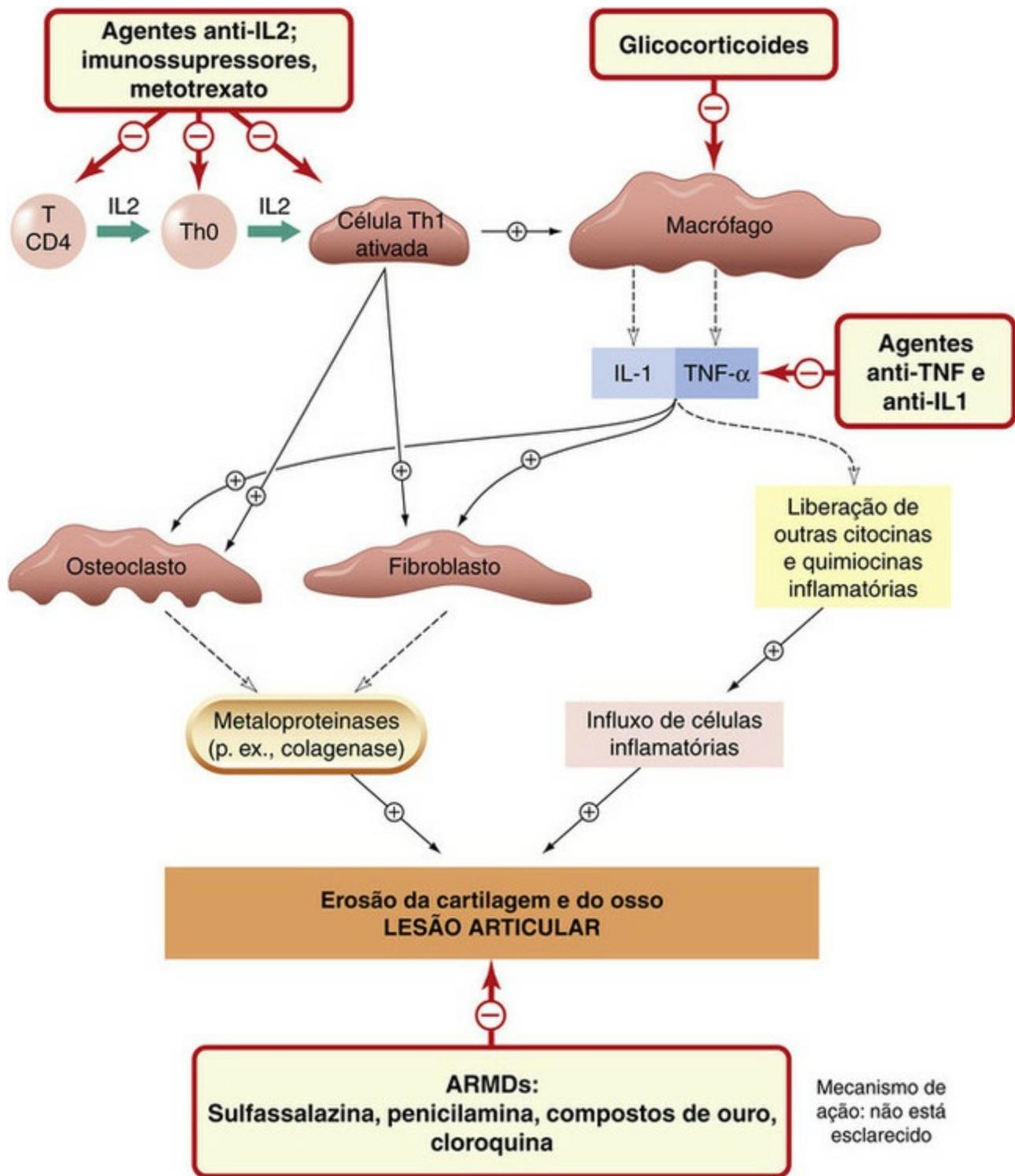


FIG. 26.4 Diagrama esquemático das células e mediadores envolvidos na patogênese da lesão articular reumatoide, indicando os locais de ação dos fármacos antirreumáticos. ARMD, antirreumático modificador da doença. Para detalhes sobre agentes antirreceptores de TNF, IL-1 e IL-2, ver [Capítulo 6](#) e [Tabela 26.3](#).

Existe um debate sobre a natureza do alvo preciso dos agentes anti-TNF. Alguns têm como alvo tanto a forma solúvel quanto a forma insolúvel do TNF, enquanto outros são mais seletivos. Os anticorpos que têm como alvo o TNF ligado à membrana (p. ex., infliximabe e adalimumabe) podem matar a célula hospedeira através da lise induzida pelo sistema complemento. Isso produz uma qualidade diferente de efeito da simples imunoneutralização do mediador solúvel (p. ex., pelo etanercepte). Provavelmente, esse fato é a razão pela qual alguns desses fármacos exibem um perfil farmacológico ligeiramente diferente, apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação (para

outros detalhes, ver [Arora et al., 2009](#)).

▼ Sendo proteínas, nenhum desses fármacos pode ser administrado por via oral. A administração em geral é por injeção subcutânea ou infusão intravenosa, e seus perfis farmacocinéticos são enormemente variados. Os esquemas de dosagens diferem, porém o anacina é via de regra administrado diariamente; o efalizumabe e o etanercepte uma ou duas vezes por semana; o adalimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe e o rituximabe, a cada 2 semanas; e o abatacepte, belimumab, golimumab, natalizumabe e o tocilizumab, mensalmente. Por vezes administra-se uma dose de ataque como preliminar antes da administração regular.

Por razões que ainda não estão bem esclarecidas, uma fração de pacientes (cerca de 30%) não respondem a muitos desses fármacos anticitocinas, e a terapia geralmente é interrompida se não houver algum benefício terapêutico evidente dentro de 2-4 semanas.

As citocinas são cruciais para a regulação dos sistemas de defesa do hospedeiro ([Cap. 18](#)), e os leucócitos são os principais elementos para seu funcionamento e execução. Seria possível, portanto, predizer-se que a terapia com anticitocinas e antileucócitos – como qualquer tratamento que interfira com a função imunológica – pode precipitar uma doença latente (p. ex., tuberculose, hepatite B) ou encorajar as infecções oportunistas. Dados sugerem que isso pode ser um problema com adalimumabe, etanercepte, infliximabe, natalizumabe e rituximabe. Esse campo foi revisto por [Bongartz et al. \(2006\)](#). Outro efeito inesperado visto, porém felizmente raro, é o desenvolvimento de síndrome psoríase-símile ([Fiorino et al., 2009](#)). Hipersensibilidade, reações no local da injeção ou sintomas gastrointestinais leves podem ser observados com qualquer desses fármacos.

Fármacos usados na gota

A gota é uma doença metabólica na qual os cristais de urato são depositados nos tecidos, usualmente porque a concentração de urato está aumentada no plasma. Por vezes ela está relacionada à indulgência com bebidas alcoólicas, em especial cerveja, ou alimentos ricos em purinas, como as vísceras animais (o urato é um produto do metabolismo das purinas). Outras causas são o aumento da renovação (*turnover*) celular, como nas doenças hematológicas malignas, particularmente após tratamento com citotóxicos ([Cap. 56](#)), ou por comprometimento da eliminação de ácido úrico. Caracteriza-se por crises intermitentes muito dolorosas de artrite aguda, produzidas pela deposição de cristais no tecido sinovial das articulações distais, como o primeiro dedo do pé ou o ouvido externo – pois ambos são frios, favorecendo a deposição dos cristais. O processo desencadeia uma resposta inflamatória envolvendo a ativação dos sistemas de cininas, do complemento e da plasmina ([Caps. 18 e 6, Fig. 6.1](#)), a geração de prostaglandinas, produtos da lipoxigenase como o leucotrieno B₄ ([Cap. 17, Fig. 17.1](#)), e o acúmulo local de granulócitos neutrófilos. Estes englobam os cristais por fagocitose, liberando metabólitos tóxicos do oxigênio que lesam os tecidos e, subsequentemente, causam lise das células com liberação de enzimas proteolíticas. Os cristais de urato induzem também a produção

de IL-1 e, possivelmente, de outras citocinas.

Os fármacos usados no tratamento da gota podem atuar das seguintes maneiras:

- Diminuindo a síntese de ácido úrico (**alopurinol**, o principal fármaco profilático).
- Aumentando a eliminação de ácido úrico (agentes uricosúricos: **probenecida**, **sulfimpirazona**, ver [Cap. 29](#)).
- Inibindo a migração de leucócitos para a articulação (**colchicina**).
- Por efeito anti-inflamatório e analgésico geral (AINEs e ocasionalmente glicocorticoides).

Os usos clínicos estão resumidos no quadro clínico (ver adiante).

Alopurinol

O alopurinol é um análogo de hipoxantina que reduz a síntese de ácido úrico por inibição competitiva da *xantina oxidase* ([Fig. 26.5](#)). O fármaco é convertido primeiramente em aloxantina pela *xantina oxidase*, que persiste no tecido por um tempo considerável, e é um eficaz inibidor não competitivo da enzima. Também ocorre certa inibição da síntese *de novo* de purinas.

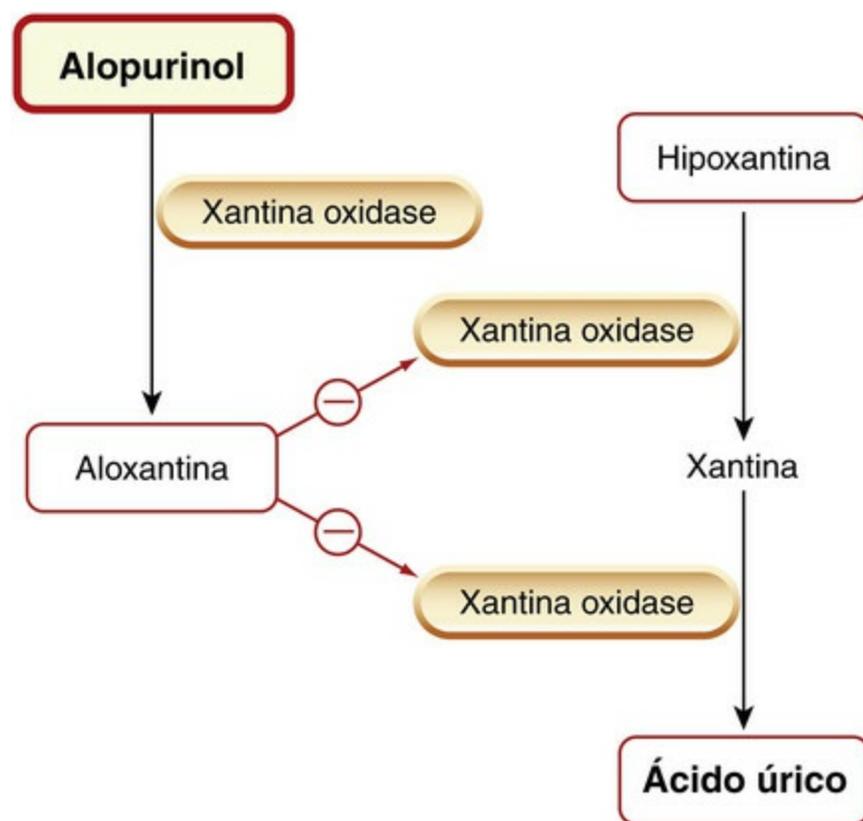


FIG. 26.5 Inibição da síntese de ácido úrico pelo alopurinol. Ver detalhes no texto.

O alopurinol reduz a concentração dos uratos e do ácido úrico relativamente insolúveis nos tecidos, no plasma e na urina, e, ao mesmo tempo, aumenta a concentração de seus precursores mais solúveis, as xantinas e hipoxantinas. A deposição de cristais de urato nos tecidos (*tofós*) é revertida, e a formação de cálculos renais é inibida. O alopurinol é o fármaco de escolha no tratamento da gota a longo prazo, mas, de fato, exacerba a

inflamação e a dor em crises agudas (ver adiante). O **febuxostat** tem uma farmacologia semelhante.



Fármacos usados em gota e hiperuricemia

- Tratamento da crise aguda de gota:
 - um AINE, p. ex., **ibuprofeno**, **naproxeno**
 - a **colchicina** é útil quando os AINEs são contraindicados
 - um glicocorticoide, p. ex., **hidrocortisona** (oral, intramuscular ou intra-articular) é outra alternativa para AINEs
- Para profilaxia (em geral, não deve ser iniciada até que o paciente esteja assintomático)
 - **alopurinol**
 - um fármaco uricosúrico (p. ex., **probenecida**, **sulfimpirazona**), para pacientes alérgicos ao **alopurinol**
 - **rasburicase** por infusão intravenosa para a prevenção e tratamento de hiperuricemia aguda, em pacientes com malignidade hematológica e risco de lise rápida.

Administrado por via oral, o alopurinol é bem absorvido e possui meia-vida de 2-3 horas; é convertido em aloxantina (Fig. 26.5), cuja meia-vida é de 18-30 horas. A eliminação renal é o resultado do balanço entre filtração glomerular e reabsorção tubular sensível à probenecida.

Seus efeitos adversos são poucos, podendo ocorrer distúrbios gastrointestinais, reações alérgicas (sobretudo *rashes*) e alguns problemas sanguíneos, que em geral desaparecem com a suspensão do fármaco. Doenças de pele potencialmente fatais como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson são raras, mas devastadoras. A reexposição jamais está justificada nessas circunstâncias. É comum ocorrerem crises agudas de gota durante os primeiros estágios da terapia (possivelmente em decorrência de alterações fisicoquímicas nas superfícies dos cristais de urato quando estes começam a se redissolver), de modo que o tratamento nunca é iniciado durante uma crise aguda, mas, via de regra, em associação com um AINE.

▼ O alopurinol aumenta o efeito da mercaptopurina, um antimetabólito usado na quimioterapia do câncer (Cap. 56), e da azatioprina (Tabela 26.2), que é metabolizada em mercaptopurina. O alopurinol também aumenta o efeito de outro fármaco antineoplásico, a ciclofosfamida (Cap. 56). O efeito da **varfarina** aumenta porque seu metabolismo é inibido.

Agentes uricosúricos

Os uricosúricos aumentam a eliminação de ácido úrico por ação direta sobre o túbulo renal (Cap. 29). Tais fármacos seguem sendo úteis como agentes profiláticos para pacientes com gota recorrente grave que tenham reações adversas intensas ao alopurinol.

Os fármacos comuns incluem a probenecida e a sulfimpirazona (que também tem atividade de AINE). A **benzbromarona** também está disponível para o tratamento de pacientes selecionados com comprometimento renal. O tratamento com fármacos uricosúricos inicia-se juntamente com um AINE, como no caso do alopurinol. A aspirina e os salicilatos antagonizam a ação dos fármacos uricosúricos e não devem ser usados ao mesmo tempo.

Embora não pertença estritamente a este grupo, a **rasburicase** é uma preparação que contém a enzima ácido úrico oxidase, algumas vezes utilizada para tratamento agressivo da gota. A substância oxida o ácido úrico no sangue em alantoína, que é mais solúvel e, portanto, mais facilmente eliminada.

Colchicina

A colchicina é um alcaloide extraído do açafrão-do-prado (*Colchicum autumnale*). Ela tem efeito benéfico na artrite gotosa e pode ser usada tanto para prevenir como para aliviar as crises agudas. Além disso, impede a migração de neutrófilos para a articulação, aparentemente por ligação à tubulina, resultando em despolimerização dos microtúbulos e redução da motilidade celular. Os neutrófilos tratados com colchicina desenvolvem uma “marcha ébria”. A colchicina também pode impedir a produção de uma suposta glicoproteína inflamatória pelos neutrófilos que tenham fagocitado cristais de urato. Outros mecanismos também podem ser importantes para explicar seus efeitos. Em doses mais elevadas que as usadas para tratar a gota, a colchicina inibe a mitose, tendo um risco de depressão grave da medula óssea.

A colchicina é usada por via oral, sendo eliminada em parte no trato gastrointestinal e em parte na urina.

Os efeitos adversos agudos da colchicina durante o tratamento são amplamente gastrointestinais e incluem náuseas, vômitos e dor abdominal. A diarreia grave⁷ pode ser problemática, e, em doses elevadas ou tratamento prolongado, a sua ação antimitótica pode causar graves efeitos adversos que incluem hemorragia gastrointestinal, lesão renal, depressão da medula óssea e neuropatia periférica.

Antagonistas da histamina

Os anti-histamínicos foram introduzidos por Bovet e seus colaboradores na década de 1930, antes da descoberta dos quatro subtipos de receptores de histamina descritos no [Cap. 17](#). Convencionalmente, o termo genérico “anti-histamínico” refere-se apenas aos antagonistas do receptor H₁ usados para tratar diversas condições inflamatórias e alérgicas, sendo estes os fármacos discutidos nesta seção.

A [Tabela 26.4](#) mostra detalhes de alguns antagonistas característicos do receptor H₁. Além desses, existem muitos outros que são utilizados sobretudo de forma tópica (p. ex., *sprays* nasais ou colírios) no tratamento da febre do feno e de outros sintomas alérgicos. Tais agentes incluem a **antazolina**, **azelastina**, **epinastina**, **olapatadina** e **emadastina**. Além da atividade antagonista de H₁, alguns anti-histamínicos (p. ex., o **cetotifeno**)

também podem possuir propriedades “estabilizadoras de mastócitos” e outras propriedades anti-inflamatórias, não relacionadas com o antagonismo da histamina (Assanassen & Naclerio, 2002).

Tabela 26.4

Comparação de alguns antagonistas H1 sistêmicos usados comumente

Fármaco	Usos comuns	Comentários
Sedativos		
Alimemazine	U	Ação sedativa forte. Usado para pré-medicação anestésica
Clorfenamina	EA, F, U	–
Cinarizina	–	Usado no tratamento de náuseas, emese e cinetose
Clemastina	F, U	–
Ciclizina	–	Usado no tratamento de náuseas, emese e cinetose
Ciproheptadina	F, U	Também usado na enxaqueca
Hidroxizina	U	Pode causar prolongamento do intervalo QT
Ketotifeno	F	–
Prometazina	F, U, EA	Ação sedativa forte. Também usado no controle de náuseas e emese
Não sedativos		
Acrivastina	F, U	–
Bilastina	F, U	–
Cetirizina	F, U	–
Desloratadina	F, U	Metabólito da loratadina. Ação duradoura
Fexofenadina	F, U	Metabólito da terfenadina “seguro para o coração”
Levocetirizina	F, U	Isômero da cetirizina
Loratidina	F, U	–
Mizolastina	F, U	Pode causar prolongamento do intervalo QT
Rupatidina	F, U	Também antagoniza o PAF (Cap. 17)

EA, emergência alérgica (p. ex., choque anafilático); F, febre do feno; S, sEDAÇÃO; U, urticária e/ou prurido.

Efeitos farmacológicos

Normalmente, os anti-histamínicos são divididos em fármacos da “primeira geração”, que cruzam a barreira hematoencefálica e muitas vezes apresentam ações sedativas, e os fármacos de “segunda geração”, que não o fazem. Alguns agentes originais da segunda geração (p. ex., **terfenadina**) demonstraram certa toxicidade cardíaca (torsade de pointes; ver Cap. 21). Embora o risco seja muitíssimo baixo, este era aumentado quando ingerido juntamente com suco de toranja ou com agentes que inibem o citocromo P450 hepático (Caps. 9 e 57). Esses fármacos foram, portanto, retirados e substituídos por fármacos de “terceira geração”, “seguros para o coração” (via de regra são metabólitos ativos dos

fármacos originais, p. ex., **fexofenadina**).

▼ Farmacologicamente, muitos efeitos dos antagonistas dos receptores H₁ derivam das ações da histamina descritas no [Capítulo 17](#). Por exemplo, eles reduzem *in vitro* a contração mediada pela histamina da musculatura lisa brônquica, intestinal e uterina. Além disso, inibem o aumento da permeabilidade vascular e do broncoespasmo em cobaias induzidos pela histamina *in vivo*. Esses efeitos, porém, são de pouco valor no caso de broncoespasmos alérgicos no homem. Os usos clínicos dos antagonistas dos receptores H₁ encontram-se resumidos no quadro clínico.

Os “efeitos colaterais” do SNC de alguns antagonistas dos receptores H₁ mais antigos são às vezes clinicamente mais úteis dos que os efeitos anti-H₁ periféricos. Alguns produzem acentuada sedação e podem ser utilizados com esse propósito (p. ex., **clorfenamina**; ver [Tabela 26.4](#)). Alguns são antieméticos e são utilizados para prevenir cinetose (p. ex., **prometazina**; ver [Cap. 30](#)).

Vários antagonistas dos receptores H₁ exercem um discreto bloqueio de receptores α_1 -adrenérgicos (p. ex., prometazina). A ciproheptadina é antagonista tanto de receptores de 5-HT como de receptores H₁ e a **rupatidina** é também um antagonista do PAF.



Usos clínicos dos antagonistas do receptor H₁ da histamina

- Reações alérgicas ([Cap. 16](#)):
 - fármacos não sedativos (p. ex., **fexofenadina**, **cetirizina**) são usados em rinite alérgica (febre do feno) e urticária
 - preparações tópicas podem ser úteis para picadas de insetos
 - as formulações injetáveis são úteis como complemento da **epinefrina** (**adrenalina**) para hipersensibilidades medicamentosas graves e tratamento de emergência da anafilaxia.
- Como antieméticos ([Cap. 30](#)):
 - prevenção de cinetose (p. ex., **ciclizina**, **cinarizina**)
 - outras causas de náuseas, especialmente distúrbios labirínticos.
- Para sedação (ver [Cap. 44](#); p. ex., **prometazina**).

Aspectos farmacocinéticos

A maioria dos antagonistas ativos do receptor H₁ é bem absorvida quando administrada por via oral e mantém-se eficaz por 3-6 horas, embora haja algumas exceções importantes (p. ex., a **loratidina**, que é convertida a um metabólito mais duradouro). Ao que parece, eles em geral possuem ampla distribuição por todo o organismo, mas alguns não atravessam a barreira hematoencefálica, como os fármacos não sedativos já mencionados ([Tabela 26.4](#)). Eles são sobretudo metabolizados no fígado e eliminados na urina.

Quando os anti-histamínicos são utilizados para tratar alergias, os efeitos sedativos no SNC geralmente são inconvenientes, porém em outras ocasiões (p. ex., em crianças pequenas na hora de dormir) tais efeitos são mais desejáveis. Mesmo nessas circunstâncias, outros efeitos no SNC, como tontura e fadiga, não são bem-vindos.

Muitos anti-histamínicos possuem efeitos colaterais periféricos antimuscarínicos. O mais comum destes é boca seca, porém podem também ocorrer visão embaçada, constipação e retenção urinária. Manifestam-se também efeitos adversos dissociados de seus mecanismos de ação; distúrbios gastrointestinais são razoavelmente comuns; após aplicação tópica pode ocorrer dermatite alérgica.

Possíveis avanços futuros

Sem dúvida, hoje a área mais excitante em desenvolvimento está dentro dos “biofármacos” (Cap. 59). O sucesso dos agentes anti-TNF tem sido muito gratificante; é bem provável que tenha continuidade o uso habilidoso da engenharia recombinante de proteômica para produzir anticorpos que neutralizem inflamógenos ou bloqueiem receptores presentes em leucócitos ou moléculas de adesão. O principal problema com esse setor não é a eficácia dos fármacos (embora uma fração dos pacientes, inexplicavelmente, não respondam), mas sim o seu custo e a ausência de biodisponibilidade oral. Isto coloca uma barreira grave nos orçamentos e os impedem de ser utilizados como terapia de primeira escolha. Espera-se encontrar maneiras de reduzir o custo da produção e do desenvolvimento nessa importante tecnologia.

Claramente, uma alternativa de baixo custo aos anticorpos neutralizantes anti-TNF será bem-vinda. A *enzima conversora de TNF* (TACE, do inglês, *TNF converting enzyme*; pelo menos duas formas) cliva o TNF associado à membrana, liberando a forma solúvel ativa e, portanto, constituindo um alvo atrativo. Uma série de possíveis pequenas moléculas inibidoras dessa enzima é eficaz em modelos animais, mas não foi bem transferida para a clínica (para revisão, ver Moss *et al.*, 2008 e Sharma *et al.*, 2013).

A evidência emergente de que todos os AINEs (e coxibes) podem ter efeitos colaterais cardiovasculares levantou mais questões a respeito do arsenal terapêutico existente.⁸ Uma das poucas inovações na área relacionada aos AINEs tem sido a elaboração e síntese de complexos AINEs-óxido nítrico (NO) – AINEs convencionais que têm grupos doadores de NO acoplados. A capacidade destes fármacos de liberar NO após hidrólise no plasma e no líquido tecidual tem por objetivo reduzir o risco de eventos ulcerogênicos e aumentar a atividade anti-inflamatória, presumivelmente pelos efeitos benéficos das baixas concentrações de NO (Cap. 20). Alguns destes fármacos (p. ex., o naproxinod, um derivado do naproxeno) têm sido testados em humanos, mas ainda não receberam aprovação regulatória. Yedgar *et al.* (2007) discutem algumas abordagens alternativas para manipular a produção ou ação dos mediadores eicosanoides da inflamação.

Referências e leitura complementar

AINEs e coxibes

- Baigent, C. L., Blackwell, L., Collins, R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1849–1860. *(Um estudo importante sobre o uso da aspirina para a prevenção de doença cardiovascular)*
- Boutaud, O., Aronoff, D. M., Richardson, J. H., et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99:7130–7135. *(Propõe uma solução para o mistério do paracet: leia juntamente com Ouellet et al., 2001, adiante)*
- Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L., et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99:13926–13931. *(Descrição de uma nova isoenzima da COX: a COX-3. Em seres humanos, o RNAm da COX-3 é expresso em maior quantidade no córtex cerebral e no coração. Ela é inibida de modo seletivo por fármacos analgésicos/antipiréticos, como o paracet, e também é inibida por alguns outros AINEs)*
- Conaghan, P. G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int.* 2012; 32:1491–1502. *(Excelente atualização dos AINEs, coxibes e toxicidade associada)*
- FitzGerald, G. A., Patrono, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:433–442. *(Excelente discussão sobre os inibidores seletivos da COX-2)*
- Flower, R. J. The development of COX-2 inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2:179–191. *(Revisa os trabalhos que levaram ao desenvolvimento dos inibidores da COX-2; vários diagramas úteis)*
- Fries, J. F. Quality-of-life considerations with respect to arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* 1998; 104:14S–20S. [discussion 21S–22S].
- Heneka, M. T., Kummer, M. P., Weggen, S., et al. Molecular mechanisms and therapeutic application of NSAIDs and derived compounds in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2011; 8:115–131.
- Henry, D., Lim, L. L., Garcia Rodriguez, L. A., et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996; 312:1563–1566. *(Análise substancial dos efeitos gastrointestinais dos AINEs não seletivos)*
- Luong, C., Miller, A., Barnett, J., et al. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat. Struct. Biol.* 1996; 3:927–933. *(Um trabalho de pesquisa importante que detalha a estrutura cristalina da COX-2 e sua relevância para a ação dos AINEs e coxibes. Leitura essencial se você está realmente interessado no assunto)*
- Ouellet, M., Percival, M. D. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001; 387:273–280. *(Propõe uma solução para o mistério do paracet: leia juntamente com Boutaud et al., 2002, ver anteriormente)*
- Ray, W. A., Varas-Lorenzo, C., Chung, C. P., et al. Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2009; 2:155–163. *(Este artigo, juntamente com um editorial nas páginas 146-147 do mesmo volume, apresenta e comenta as descobertas dos estudos observacionais sobre o risco cardiovascular de uma gama de coxibes e AINEs)*
- Schror, K. Pharmacology and cellular/molecular mechanisms of action of aspirin and non-aspirin NSAIDs in colorectal cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25:473–484.
- Skjelbred, P., Løkken, P., Skoglund, L. A. Post-operative administration of acetaminophen to reduce swelling and other inflammatory events. *Curr. Ther. Res.* 1984; 35:377–385. *(Um estudo que mostra que o paracet pode ter propriedades anti-inflamatórias em algumas circunstâncias)*

Vane, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 1971; 231:232–239. (O artigo definitivo, original, que propôs a inibição da ciclo-oxigenase como mecanismo de ação dos fármacos semelhantes à aspirina)

Vane J.R., Botting R.M., eds. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. William Harvey Press: London, 2001:584. (Livro marcante, com múltiplos autores, que cobre todos os aspectos dos mecanismos de ação, ações, efeitos adversos e papel clínico dos inibidores da COX-2 em vários tecidos; excelente abrangência, porém agora um pouco desatualizado)

Wallace, J. L. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillière's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2000; 14:147–159. (Propõe uma ideia interessante em relação ao papel das duas isoformas de COX na homeostasia gástrica)

Warner, T. D., Mitchell, J. A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 2004; 18:790–804. (Excelente revisão sobre os inibidores de COX-1/2 e os méritos relativos dos coxibes e o papel fisiológico da COX-2)

Warner, T. D., Mitchell, J. A. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 2008; 371:270–273. (Artigo reflexivo sobre o risco cardiovascular dos AINEs)

Yedgar, S., Krinsky, M., Cohen, Y., Flower, R. J. Treatment of inflammatory diseases by selective eicosanoid inhibition: a double-edged sword? *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28:459–464. (Um artigo muito acessível que trata das desvantagens da terapia com os AINEs atuais e revisa potenciais soluções para os problemas)

Fármacos antirreumáticos

Allred, A., Emery, P. Leflunomide: a novel DMARD for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2001; 2:125–137. (Revisão útil e atualizada desse fármaco modificador da doença)

Bondeson, J. The mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs: a review with emphasis on macrophage signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines. *Gen. Pharmacol.* 1997; 29:127–150. (Revisão detalhada, discutindo os possíveis mecanismos de ação desses fármacos)

Borel, J. F., Baumann, G., Chapman, I., et al. In vivo pharmacological effects of ciclosporin and some analogues. *Adv. Pharmacol.* 1996; 35:115–246. (Borel teve papel fundamental no desenvolvimento da ciclosporina)

Chan, E. S., Cronstein, B. N. Methotrexate - how does it really work? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6:175–178. (Uma investigação profunda das ações do DMARD provavelmente mais amplamente empregue. Bons diagramas)

Cutolo, M. Effects of DMARDs on IL-1Ra levels in rheumatoid arthritis: is there any evidence? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20(5 Suppl 27):S26–S31. (Revisa as ações dos ARMDs sobre a geração e liberação do antagonista endógeno de IL-1. Uma visão interessante sobre o mecanismo de ação desses fármacos)

Rau, R. Have traditional DMARDs had their day? Effectiveness of parenteral gold compared to biologic agents. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24:189–202. (Discute sobre a sólida posição dos ARMDs na clínica, apesar da introdução dos novos biofármacos)

Smolen, J. S., Kalden, J. R., Scott, D. L., et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 1999; 353:259–260. (Fornecer detalhes dos resultados de um ensaio clínico que mostra a eficácia da leflunomida)

Snyder, S. H., Sabatini, D. M. Immunophilins and the nervous system. *Nat. Med.* 1995; 1:32–37. (Boa cobertura sobre o mecanismo de ação da ciclosporina e de fármacos relacionados)

Agentes anticitocinas e outros biofármacos

Arora, T., Padaki, R., Liu, L., et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine*. 2009; 45:124–131. (Um artigo que detalha a significância das ações neutralizantes desses fármacos sobre o TNF associado à membrana em contraposição à neutralização do TNF solúvel)

Bongartz, T., Sutton, A. J., Sweeting, M. J., et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295:2275–2285. (O título é autoexplicativo)

Breedevel, F. C. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet*. 2000; 355:735–740. (Boa revisão sobre a potencial aplicabilidade clínica dos anticorpos monoclonais)

Carterton, N. L. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. *Mol. Med. Today*. 2000; 6:315–323. (Boa revisão sobre os agentes moduladores da ação de TNF- α e IL-1; diagrama simples e claro sobre a ação celular dessas citocinas, e resumos dos ensaios clínicos dos agentes em forma tabular)

Choy, E. H.S., Panayi, G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:907–916. (Descrição clara da patogênese da artrite reumatoide, com ênfase nas células e mediadores envolvidos no dano das articulações; excelentes diagramas sobre a interação das células inflamatórias e do mecanismo de ação dos agentes anticitocinas)

Feldmann, M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2:364–371. (Excelente revisão sobre o papel das citocinas na artrite reumatoide e os efeitos da terapia anti-TNF)

Fiorino, G., Allez, M., Malesci, A., Danese, E. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29:921–927. (Trata desse raro e inesperado efeito adverso da terapia anti-TNF)

Jobanputra, P., Maggs, F., Deeming, A., et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open*. 2012; 2:1–9.

Maini, R. N. The 2005 International Symposium on Advances in Targeted Therapies: what have we learned in the 2000s and where are we going? *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(Suppl 4):106–108. (Uma revisão atualizada sobre o papel das citocinas na patogênese da artrite reumatoide e os resultados de ensaios clínicos com terapia anti-TNF e anti-IL-1)

O'Dell, J. R. Anticytokine therapy - a new era in the treatment of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:310–312. (Editorial com uma excelente cobertura sobre o papel do TNF- α na artrite reumatoide; resume as diferenças entre o infliximabe e o etanercepte)

Anti-histamínicos

Assanasen, P., Naclerio, R. M. Antiallergic anti-inflammatory effects of H₁-antihistamines in humans. *Clin. Allergy Immunol.* 2002; 17:101–139. (Um trabalho interessante que revisa vários mecanismos alternativos por meio dos quais os anti-histamínicos podem regular a inflamação)

Leurs, R., Blandina, P., Tedford, C., Timmerm, N. H. Therapeutic potential of histamine H₃ receptor agonists and antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998; 19:177–183. (Descreve os agonistas e antagonistas dos receptores H₃ disponíveis e seus efeitos sobre vários modelos farmacológicos, e discute as possíveis aplicações terapêuticas)

Simons, F. E.R., Simons, K. J. Drug therapy: the pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs. *N. Engl. J. Med.* 1994; 23:1663–1670. (Um tanto desatualizado atualmente, mas contém um eficiente tratamento do tóxico do ponto de vista clínico)

Novas perspectivas

Davis, J. M., 3rd., Matteson, E. L. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87:659–673. (Escrita sob o ponto de vista de um clínico, esta revisão explica as últimas recomendações para a classificação dos patótipos da artrite reumatoide e para o ajuste dos muitos tipos de tratamento a cada paciente)

Moss, M. L., Sklair-Tavron, L., Nudelman, R. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008; 4:300–309. (Revisão acessível sobre esse potencialmente importante novo conceito. Alguns bons diagramas)

Sharma, M., Mohapatra, J., Acharya, A., Deshpande, S. S., Chatterjee, A., Jain, M. R. Blockade of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) enhances IL-1-beta and IFN-gamma via caspase-1 activation: a probable cause for loss of efficacy of TACE inhibitors in humans? *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 701:106–113. (Uma discussão das perspectivas e imprevistos dos inibidores do TNF de baixo peso molecular)

¹Aqui utilizamos o termo AINEs para incluir os coxibes, porém isso não é uma convenção sempre seguida na literatura.

²Com a provável exceção do paracet, que vem sendo utilizado clinicamente para baixar a temperatura corporal durante procedimentos cirúrgicos.

³Uma terrível condição na qual a pele destaca-se em tiras, como se tivesse sido escaldada.

⁴Assim chamado porque o fácil acesso aos AINEs (frequentemente combinados com outras substâncias, como a cafeína) em medicamentos de venda livre tem induzido algumas pessoas ao consumo desses fármacos, muitas vezes em quantidades prodigiosas, para todas as enfermidades concebíveis. Os operários suíços fabricantes de relógios costumavam partilhar analgésicos da mesma forma que se partilham doces ou cigarros.

⁵Um singular efeito colateral do AINE diclofenaco veio à luz quando uma equipe de cientistas investigou o curioso declínio na população de algumas espécies de abutres no subcontinente indiano. O gado morto constitui uma importante parte da dieta dessas aves, e alguns animais tinham sido tratados com diclofenaco por motivos veterinários. Ficou patente que quantidades residuais do fármaco nas carcaças são particularmente tóxicas para essa espécie.

⁶De fato, muitas pessoas não a consideram de todo como um “fármaco”. Muitos estudos de agregação plaquetária foram arruinados, pois os voluntários não declaravam o seu consumo de aspirina.

⁷Como a margem terapêutica é muito pequena, os reumatologistas costumam dizer que “os pacientes precisam correr antes de poder caminhar”.

⁸Isto não se aplica, claramente, à aspirina de baixa dose.

Pele

Considerações gerais

Com uma área de superfície de cerca de 1,6-1,8 m² e cerca de 4,5 kg de peso no adulto, a pele é o maior e mais pesado órgão do corpo. Ela é também um alvo importante para a terapêutica farmacológica, agentes cosméticos, entre outros. Aqui abordamos a estrutura da pele humana e revemos brevemente algumas patologias dermatológicas comuns. Discutimos, a seguir, alguns dos muitos tipos de fármacos que atuam na pele ou através dela.

Introdução

A pele é um órgão complexo com muitos papéis.¹ Em primeiro lugar, ela atua como uma barreira. Sendo impermeável à água, ela previne a perda de umidade do corpo e a entrada de água e muitas outras substâncias. Ela ainda protege o tecido subjacente contra lesões térmicas e mecânicas e defende-o da radiação ultravioleta e da infecção. Ainda que possam sobreviver no ambiente ligeiramente ácido da superfície da pele, os microrganismos não conseguem atravessar com facilidade a sua barreira exterior, mas se o fizerem, a pele está bem abastecida com sistemas especializados de vigilância imunológica, compreendendo as *células de Langerhans*, um tipo de célula dendrítica, bem como mastócitos e outros tipos de células imunocompetentes.

Uma segunda função é a termorregulação. Cerca de 10% do volume total de sangue está nas redes capilares densas da pele. Arteriolas cutâneas, controladas pelo sistema nervoso simpático, regulam o fluxo de sangue e a perda de calor pela pele. As glândulas sudoríparas (*glândulas écrinas*) secretam um fluido aquoso sob controle colinérgico, que, ao evaporar, aumenta a perda de calor.

Na presença da luz solar, a vitamina D₃ (colecalfiferol) é sintetizada no *estrato basal* e no *estrato espinhoso* da pele. A ausência desta vitamina, por falta de exposição ao componente ultravioleta (UVB) da luz do sol, pode levar a sintomas de carência ([Cap. 36](#)). A melanina, produzida pelos melanócitos na cama basal da derme, dá à pele a sua cor característica. A produção dos grânulos de melanina é estimulada pela luz solar.

A pele é também um órgão profundamente sensorial. Ela é densamente inervada por neurônios sensoriais, incluindo terminações nervosas específicas que sinalizam o prurido (uma sensação exclusiva da pele com uma farmacologia interessante), a dor, o calor e o frio, bem como os receptores especializados que detectam o toque (*corpúsculos de Meissner*) e pressão (*corpúsculos de Paccini*). O corpos celulares dos nervos cutâneos

residem nos gânglios das raízes dorsais.

Sendo altamente visível, a pele e os seus apêndices especializados, como os pelos e as unhas, têm um papel importante na sinalização social e sexual. Como tal, ela é um importante alvo para preparações cosméticas, loções bronzeadoras, compostos antienvhecimento, entre outros. Como a pele com má aparência pode causar problemas de adaptação social ou mesmo doença psiquiátrica grave, a distinção entre um agente terapêutico e uma preparação cosmética pode tornar-se confusa. De fato, o mercado para “cosmeto-fármacos”, como são chamados, é enorme: em 2012, foram gastos mais de 8 bilhões de dólares nestes compostos só nos EUA (muitos dos quais não têm prova de eficácia) (Nolan *et al.*, 2012).

Abordamos aqui, de forma breve, algumas condições comuns que afetam a pele e alguns dos fármacos usados para tratá-las (Tabela 27.1). Na maior parte dos casos esses fármacos também têm outros usos e os seus mecanismos de ação estão descritos em outro local do livro; assim as referências apropriadas são apresentadas na tabela. A inflamação é uma característica comum das doenças da pele, e os fármacos anti-inflamatórios, discutidos em detalhe no Capítulo 26, são frequentemente usados. Em outras situações, os próprios fármacos, ou a sua utilidade particular, são quase únicos para a farmacologia da pele e serão explicados com um pouco mais de detalhe. Os fármacos usados para tratar as infecções e neoplasias da pele são discutidos nos Capítulos 51 e 56.

Tabela 27.1

Tratamento farmacológico de algumas doenças cutâneas comuns

Doença	Classe	Exemplos	Comentários	Capítulo
Acne	Antibacterianos	Eritromicina, clindamicina	Para a acne ligeira-moderada. Por vezes tratamento sistêmico é também usado	50, 51
	Retinoides	Retinoína, isotretinoína, adapaleno	Para a doença mais grave. Por vezes tratamento sistêmico é também usado	–
Alopecia	Antagonistas dos androgênicos	Finasterida, minoxidil	Geralmente apenas em homens	35
Hirsutismo	Antagonistas hormonais	Eflornitina, co-ciprindiol	Normalmente apenas em mulheres	35
Infecções	Antibacterianos	Mupirocina, sulfato de neomicina, polimixinas, retapamulina, sulfadiazina, ácido fusídico, metronidazol	Normalmente usados topicamente, mas alguns podem ser dados via oral	50, 51
	Antivirais	Aciclovir, peniciclovir		52
	Antifúngicos	Amorofine, clotrimazol, econazol, griseofulvina, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, tioconazol	–	53

	Antiparasitários	Inseticidas tópicos (p. ex., permetrina)	–	54
Prurido	Anti-histamínicos, anestésicos tópicos e fármacos relacionados	Crotamiton, difenidramina, doxepina	Anti-histamínicos podem ser dados topicamente ou via oral. Por vezes um anti-histamínico “sedativo” é útil	26, 33
Eczema	Glicocorticoides	Ligeiros (p. ex., hidrocortisona, ésteres de betametasona)	Podem ser combinados com agentes antibacterianos ou antifúngicos se a infecção estiver presente	26, 33
	Retinoides	Alitretinoína	Via oral. Apenas se a terapêutica com glicocorticoide tiver falhado	–
Psoríase	Análogos da vitamina D	Calcipotriol, calcitriol, tacalcitol	DMARDs e fármacos anticitocinas são usados para casos graves	26, 36
	Retinoides	Tazaroteno, acitretina	Retinoides orais por vezes são usados	–
	Glicocorticoides	Moderados (p. ex., butirato de hidrocortisona, proprionato de clobetasol)	Podem ser combinados com agentes antibacterianos ou antifúngicos se a infecção estiver presente	26, 33
Rosácea	Antibacterianos	Tetraciclina, eritromicina, doxiciclina, metronidazol	Glicocorticoides estão contraindicados	50, 51
Urticária	Anti-histamínicos	Difenidramina, doxepina	Normalmente via oral. Por vezes um anti-histamínico “sedativo” é útil	26
Verrugas	Agentes queratolíticos e outros	Ácido salicílico, podofilotoxina, imiquimod	–	–

DMARDs, fármacos antirreumáticos modificadores de doença.

A aplicação tópica de fármacos na pele pode ser usada como uma via para administração sistêmica (Cap. 8) e é usada também para tratar os tecidos subjacentes. Por exemplo, AINEs aplicados topicamente reduzem a inflamação das articulações e tecido conjuntivo subjacentes com menos efeitos adversos do que os observados com a administração sistêmica (Klinge & Sawyer, 2013). Contudo, não iremos abordar aqui esse tópico em profundidade.

Estrutura da pele

A pele compreende três camadas: a mais externa, a *epiderme*, uma média, a *derme*, e a mais interna, a *subderme*, por vezes chamada *hipoderme* ou *subcutis* (Fig. 27.1).

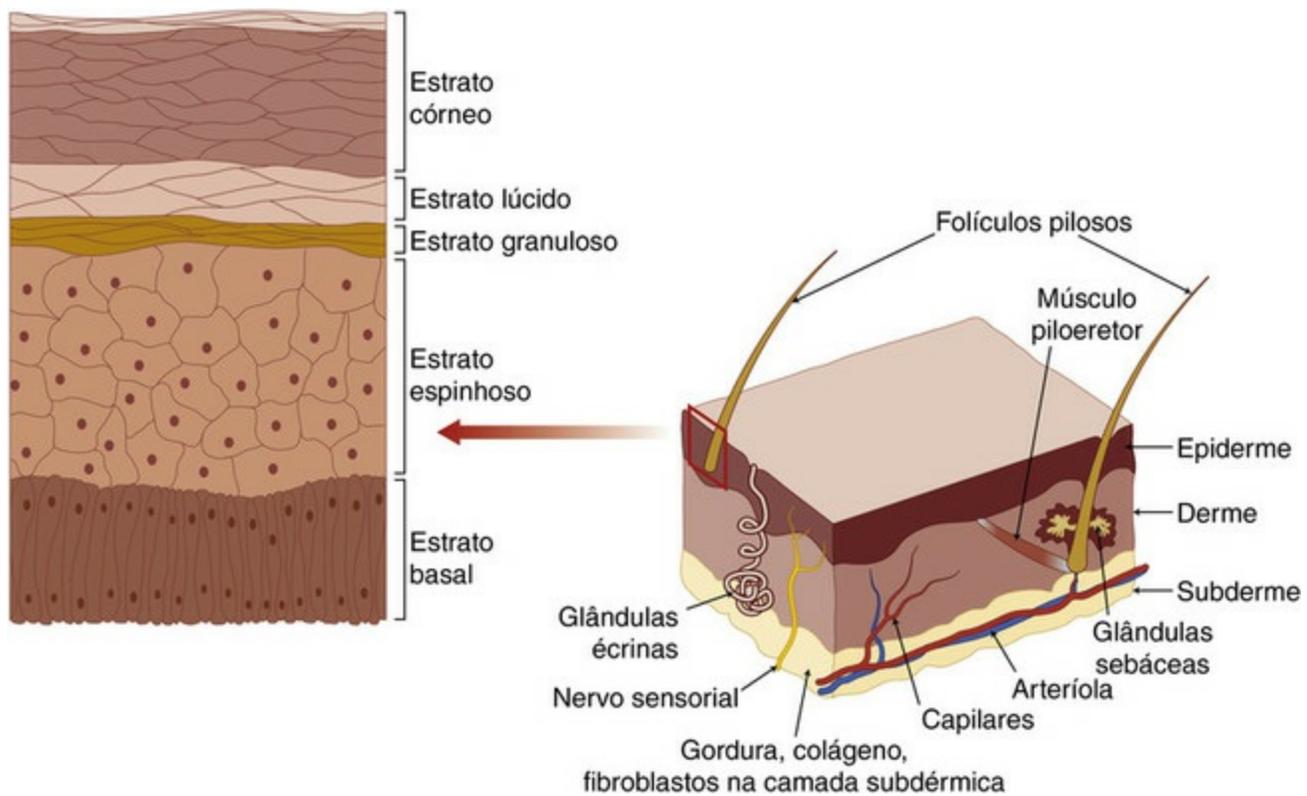


FIG. 27.1 Diagrama simplificado ilustrando a estrutura da pele.

A pele compreende três camadas principais de diferentes cores no desenho à direita: epiderme (vermelho escuro/marrom); derme (rosa); e subderme (amarelo). À esquerda está um diagrama ampliado da complexa camada exterior, epiderme. Não estão representadas as glândulas apócrinas dentro dos folículos pilosos.

A epiderme consiste majoritariamente em queratinócitos. Existem quatro camadas de células. O *estrato basal* é a camada mais interna e está adjacente à *junção dermoepidérmica*. Compreende principalmente queratinócitos em divisão, dispersos e melanócitos. Estes últimos produzem grânulos de melanina em *melanossomas*, que são transferidos para os queratinócitos em divisão. À medida que os queratinócitos se dividem e se diferenciam, eles progridem em direção à superfície da pele. Na camada seguinte eles formam o *estrato espinhoso* (camada espinhosa), assim chamada porque os *desmossomas* (ligações proteicas intercelulares) começam a surgir nas células. Gradualmente, estas células começam a tornar-se achatadas, adotando uma morfologia *pavimentosa* (escamosa). Elas perdem os seus núcleos e o citoplasma adquire uma aparência granular. Imediatamente acima desta, encontra-se uma fina camada de tecido translúcente chamada *estrato lúcido*. A camada mais externa da pele é *estrato córneo*. Nesta zona, os queratinócitos já não são viáveis, estando já fundidos (cornificados), e a maior parte dos tecidos têm 10-30 níveis destas camadas de tecido endurecidas. Os *corneócitos*, como são agora chamados, estão rodeados por um invólucro proteico hidratado. Bicamadas lipídicas ocupam o espaço extracelular constituindo uma camada hidrofílica à prova de água. O conteúdo de água e lipídeos da pele é crucial para o seu funcionamento. Se a umidade da camada hidratada diminuir, a pele perde as suas propriedades e “quebra”. Os queratinócitos são normalmente substituídos a cada 45 dias (Bergstresser & Taylor, 1977). Assim, a pele saudável descama constantemente e perde a camada mais externa de células cornificadas. Se isso não ocorrer começam a surgir placas de pele seca.

Abaixo da epiderme está a derme. A espessura desta camada é variável. Em alguns

tecidos é bastante espessa (p. ex., palmas e plantas dos pés) e em outros, bastante fina (p. ex., pálpebras). Histologicamente, a derme compreende uma *camada papilar* e uma *camada reticular*, mais profunda. O principal tipo de célula é o fibroblasto. Estes produzem e secretam elementos estruturais importantes da pele, tais como glicoproteínas, que contribuem para a hidratação do tecido, colágeno e elastina, que lhe conferem força e elasticidade. Outros tipos de células associadas ao sistema imune estão também presentes (**Cap. 6**). A derme tem uma rica rede de vasos sanguíneos e linfáticos e é densamente innervada.

Folículos pilosos, *glândulas sebáceas* e *glândulas sudoríparas* estão incluídos na derme. Os folículos pilosos são revestidos por células especializadas que produzem queratina e melanócitos que produzem pigmento para a haste do pelo em crescimento. Associado a cada folículo piloso está o músculo *erector pili*, que é responsável pela ereção do pelo. Frio, medo e outros estímulos emocionais intensos desencadeiam essa resposta, dando a sensação de “arrepio”. Glândulas sebáceas associadas aos folículos pilosos revestem o pelo com uma substância cerosa. O crescimento do pelo e a atividade dessas glândulas são controlados pelos androgênios.



Pele

A pele é o maior e mais pesado órgão do corpo. É composto por três grandes componentes:

- *A epiderme*. Esta é a camada mais externa e é constituída por quatro camadas de queratinócitos com melanócitos dispersos. Os queratinócitos dividem-se na camada basal e migram para a superfície da pele, onde formam camadas cornificadas. Os lipídeos nos espaços extracelulares conferem propriedades hidrorrepelentes.
- *A derme*. A camada média é de espessura variável. Consiste em fibroblastos que produzem componentes estruturais como colágeno e elastina, bem como células imunocompetentes. Folículos pilosos e glândulas sudoríparas estão também dispostos nesta camada, que é densa em nervos, vasos sanguíneos e linfáticos.
- *A subderme (hipoderme ou hipocutis)*. Esta compreende o tecido conjuntivo e quantidades variáveis de tecido adiposo.

A pele tem quatro grandes funções:

- *Uma barreira*. A pele previne a entrada ou saída de água, outros químicos e microrganismos. Também atua como uma barreira térmica e mecânica e de absorção de choque.
- *Termoregulação*. Vasodilatação da rica rede capilar da pele, em conjunto com a sudorese, aumenta a perda de calor, enquanto que a vasoconstrição tem o efeito contrário.
- *Síntese de vitamina D*. Na presença de luz solar a vitamina D₃ é sintetizada pelas células na camada epidérmica.
- *Um órgão sensorial*. A pele contém receptores abundantes para o toque, calor, frio, dor

e prurido. A informação originada nestes receptores dérmicos é uma das principais formas como interagimos com o mundo exterior.

Existem dois tipos de glândulas sudoríparas: as glândulas *apócrinas*, que estão associadas especialmente ao pelo das axilas e do períneo e secretam uma substância proteica para o interior do folículo piloso. E as glândulas *écrinas*, distribuídas por grande parte da superfície da pele.

A camada mais interna da pele é a hipoderme ou cutis. Esta compreende o tecido conjuntivo e o adiposo, que pode ser particularmente espesso em algumas áreas anatómicas (p. ex., o abdômen).

Doenças comuns da pele

▼ Aqui revemos brevemente algumas patologias cutâneas comuns, com enfoque naquelas para as quais existe tratamento farmacológico específico.

Acne

▼ A forma mais comum da doença ocorre na puberdade e majoritariamente em rapazes. Alterações nos androgênios em circulação estimulam as glândulas sebáceas dos folículos pilosos, que se tornam aumentados e bloqueados por sebo e detritos. O material confinado pode infeccionar causando uma reação inflamatória que constitui o problema. Normalmente, a acne desaparece após a puberdade, mas algumas formas podem persistir ou manifestar-se mais tarde na vida e necessitar de tratamento de longo prazo. A acne grave pode causar cicatrizes na pele e ter consequências psicológicas consideráveis.

Rosácea

▼ A característica diagnóstica da rosácea é a presença de hiperemia crônica da pele da face. Frequentemente há um padrão característico em que o eritema envolve o nariz, as regiões genianas e a região frontal. O eritema é causado por vasodilatação, sendo frequentemente visíveis vasos sanguíneos perto da superfície da pele. A pele afetada pode tornar-se seca e descamativa e pode ocorrer uma sensação de picada ou queimadura, assim como uma maior tendência para corar em resposta a vários estímulos, incluindo esforço físico, estresse emocional, calor, luz do sol e alimentos condimentados.

Existe uma base genética para essa patologia. É mais prevalente em mulheres do que em homens e pode exacerbar-se durante a menopausa. Ela não tem cura e os sintomas podem ter longa duração e ser difíceis de controlar, havendo um papel para

terapêutica farmacológica, entre outras. A causa da rosácea é discutível. No entanto, uma hipótese com crescente aceitação é que é uma patologia do sistema imune inato e que peptídeos antimicrobianos na pele são indiretamente responsáveis pelos sintomas (Antal *et al.*, 2011; Yamasaki & Gallo, 2011). Antibioticoterapia é tipicamente a primeira escolha quando a abordagem clínica inclui fármacos.

Alopecia e hirsutismo

▼ Existem dois tipos de alopecia: *alopecia de padrão masculino (alopecia androgênica)* e *alopecia areata*. A alopecia androgênica é causada pela elevação dos níveis de androgênios e, portanto, afeta particularmente os homens após a puberdade; começa com recessão bitemporal e progride. Os androgênios inibem o crescimento do pelo no escalpe, mas estimulam-no em outros locais (p. ex., face, peito, dorso etc.). A alopecia areata é uma condição na qual os pelos caem em placas que vão e vêm. Eventualmente estas placas podem coalescer, levando à alopecia total. A doença parece ter origem autoimune.

O hirsutismo é comum em homens (que raramente se queixam), mas menos socialmente aceito em mulheres. Uma vez mais, sua causa é a elevação dos níveis de androgênios, que estimulam o crescimento de pelo em áreas do corpo onde normalmente não existem nas mulheres (p. ex., na face); isto é mais comum em alguns grupos étnicos e é raramente patológico, mas pode ser um sintoma de tumores endócrinos androgenizantes (como os *tumores de células de Sertoli-Leydig*, que são tumores ovarianos funcionantes raros).

Eczema

▼ Este é um termo genérico e refere-se a uma condição comum (em aproximadamente 5-20% das crianças) em que a pele se torna seca, pruriginosa, descamativa e inflamada. A distribuição é típica, particularmente nas superfícies de flexão (p. ex., punhos, cotovelos e atrás dos joelhos, ao contrário da psoríase). Existem várias potenciais causas. *Eczema atópico* é frequentemente observado em pacientes que também sofrem de asma ou rinite sazonal (febre dos fenos), embora a antiga noção de que o eczema é primariamente uma patologia imunológica tenha pouco suporte científico. Ela tende a afetar famílias, indicando suscetibilidade genética. *Dermatite de contato* surge quando a pele se torna “sensibilizada” para um antígeno particular. A sensibilização ao níquel é um exemplo clássico: o contato com o metal provoca a produção de anticorpos ou a modificação de elementos estruturais da epiderme que levam à produção de anticorpos. Isso é mais frequentemente observado em mulheres porque é um componente comum de joalheria² (mais barata). Crê-se atualmente que a fisiopatologia provém da alteração da função barreira que leva à perda epidérmica de água, e um ciclo vicioso de prurido e coceira com liberação de mediadores de

inflamação. A penetração de alergênicos e sua interação com células de Langerhans com IgE pode adicionar um componente imunológico Th2-mediado. O *eczema xerótico* refere-se a eczema produzido quando a pele seca. Isto é mais comum durante os meses de inverno, especialmente entre pessoas idosas.

²No entanto, o número de homens que sofrem desta patologia aumentou devido à popularidade dos "piercings". Se a arte do corpo lhe interessa, insista em joalheria de alta qualidade sem níquel.

Prurido

▼ O prurido é um sintoma comum de doenças da pele, mas pode ocorrer também no contexto de patologias sistêmicas como a icterícia, ou distúrbios neurológicos como a zona (herpes-zóster). Alguns fármacos (p. ex., opioides) também podem causar prurido. Existe uma relação complexa entre os sistemas neurais que detectam e transduzem a dor e o prurido (Greaves & Khalifa, 2004; Ikoma *et al.*, 2006) e pode haver uma população dedicada de nociceptores que funcionam como "transdutores de prurido".

Doenças cutâneas que frequentemente causam prurido incluem o eczema, urticária e psoríase. Estas são amplamente causadas pela liberação de mediadores inflamatórios na pele pelos mastócitos (p. ex., histamina, leucotrienos, proteases e citocinas).

Urticária

▼ Este termo refere-se a um conjunto de alterações inflamatórias da pele caracterizadas pela presença de elevações ou pápulas na pele. Tais inflamações apresentam normalmente uma margem avermelhada e são intensamente pruriginosas. Existem várias causas conhecidas, incluindo exposição ao sol (*urticária solar*³), calor ou frio, mordeduras ou picadas de inseto, alimentos ou infecção, bem como alguns fármacos. Muitos casos são de natureza alérgica, enquanto outros são de causa desconhecida. Uma manifestação bizarra de urticária observada em algumas pessoas é a *dermografia* – literalmente "escrita na pele". Trata-se de uma forma exagerada da "resposta tripla" causada pela injeção de histamina na pele (Cap. 17) e pode ser provocada por coceira ou, em alguns casos, simplesmente por apertar ou esfregar a pele.

A urticária está associada a alterações inflamatórias na derme, incluindo desgranulação mastocitária e a liberação de mediadores que a acompanha. Pode coexistir com uma condição relacionada, *angioedema*, que afeta primariamente os vasos sanguíneos da camada dérmica. A urticária pode se resolver relativamente depressa ou persistir por semanas (*urticária crônica*). Este distúrbio pode ser difícil de gerir, e os glicocorticoides, que suprimem a maioria das respostas inflamatórias, são frequentemente ineficazes.

Psoríase

▼ A psoríase é uma doença autoimune que afeta cerca de 2-3% dos europeus. Para além de existir um componente genético, foram identificados vários locais de suscetibilidade, a maior parte dos quais relacionados com o funcionamento do sistema imune. Citocinas, como o TNF, IL-17 e IL-23, estão envolvidas no mecanismo inflamatório e os anticorpos anticitocinas podem ser usados para tratar manifestações graves da doença (Cap. 6). Histologicamente manifesta-se por inflamação acompanhada por hiperproliferação de queratinócitos. Isto leva a uma acumulação de pele morta em placas nos locais da doença. A forma mais comum é a *psoríase em placas*. Esta se apresenta como áreas de pele prateada-esbranquiçada em escamas, rodeadas por margens vermelhas. A distribuição é habitualmente muito característica, com placas que surgem primeiro nos joelhos e cotovelos. As lesões são por vezes pruriginosas e podem ser dolorosas (de fato, a palavra psoríase tem origem no grego e significa literalmente “pele com coceira”, embora em contraste com o eczema o prurido não seja de forma alguma um sintoma predominante).

A psoríase pode ainda afetar as unhas, dando-lhes uma aparência com “depressões”, as articulações (típica mas não exclusivamente as articulações interfalângicas distais) e outros tecidos conjuntivos (*artrite psoriática*).

A psoríase é geralmente uma condição para a vida, mas pode aparecer e desaparecer sem razão aparente. Pensa-se que o estresse pode ser um fator precipitante tal como a pele seca. Vários fármacos (p. ex., antagonistas β -adrenoreceptores, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs] e lítio) são possíveis precipitantes (Basavaraj *et al.*, 2010).

Verrugas

▼ As verrugas são infecções provocadas por um dos muitos tipos de vírus do papiloma humano (HPV). Elas caracterizam-se por pequenas lesões elevadas com forma irregular. Como a infecção da epiderme pelo vírus provoca *hiperqueratinização*, elas também têm uma consistência “dura”. As muitas variedades de HPV são normalmente específicas para tecidos particulares, de forma que diferentes estirpes originam diferentes tipos de verrugas em diversas localizações anatômicas. O tipo mais comum é normalmente encontrado nas mãos e pés (p. ex., *verruga plantar*). Outros tipos de HPV infectam especificamente a região anogenital, originando *verrugas anogenitais*.

A maioria das verrugas são de natureza benigna e desaparecem espontaneamente após um período de tempo (normalmente semanas-meses). No entanto, alguns tipos de HPV estão ligados a cancros como o cancro do colo do útero. Espera-se que, com o tempo, a imunização contra o HPV reduza a incidência desta doença.

Outras infecções

▼ Além da acne e da rosácea, existe um número de outras infecções cutâneas bacterianas que podem ser tratadas com antibióticos apropriados, sejam tópicos ou sistêmicos. Estes incluem infecções superficiais da pele como *erisipelas*, *impetigo* e *celulite* – que é uma infecção mais profunda envolvendo principalmente a derme e a subderme.

Infecções fúngicas da pele são um problema comum. *Tinea*, *candida* e outras infecções (Cap. 53) afetam a pele em vários locais (p. ex., *tinea pedis* – “pé de atleta”). Estas infecções são fáceis de contrair e podem ser difíceis de erradicar totalmente.

As infecções virais mais comuns que afetam a pele são *herpes-simplex* (herpes) e *herpes-zóster* (zona), ambas tratadas com fármacos antivirais (Cap. 52). As infecções parasitárias mais comuns da pele são os piolhos (*Pediculus humanis capitus*), piolhos genitais (*Phthirus pubis*) e escabiose (*Sarcoptes scabiei*).

Fármacos que atuam na pele

Formulação

Desenhar fármacos para a pele é ao mesmo tempo fácil e difícil. Ao contrário da maioria dos cenários terapêuticos, os fármacos podem ser aplicados diretamente no tecido doente. Existe um porém, contudo: como a pele é uma barreira altamente eficaz, pode prevenir a entrada de muitos agentes medicinais e isso pode constituir um problema. Para atingir o seu local de ação (frequentemente a camada mais profunda da epiderme ou a derme), o fármaco tem de passar através da cama epidérmica com o seu ambiente aquoso altamente rico em lipídeos. A administração transdérmica de fármacos é, portanto, um tópico altamente especializado (Cap. 8). De maneira geral, a absorção pode ser facilitada se a molécula for mais hidrofóbica: daí que, por exemplo, os glicocorticoides sejam frequentemente derivatizados a ésteres de ácidos graxos para os tornar mais facilmente absorvíveis. A utilização de um *penso de oclusão* à prova de água para cobrir a pele após aplicar o fármaco melhora a absorção porque mantém a epiderme hidratada.

O veículo no qual o fármaco é diluído também é importante. Cremes e unguentos – essencialmente emulsões estáveis de óleo/água – podem ser ajustados a fármacos individuais. Por exemplo, uma emulsão de água em óleo é preferível para um fármaco hidrofóbico como a **ciclosporina**, enquanto óleo em água é melhor para um fármaco hidrossolúvel como um AINE. A aparência e o odor do fármaco formulado também são importantes. A maioria dos pacientes prefere tomar um comprimido a aplicar cremes que sejam gordurosos, apresentem mau cheiro ou mau aspecto (Tan *et al.*, 2012).

A condição física da pele é importante na manutenção da sua função de barreira e vários agentes podem ser usados para proteger a pele e promover a sua reparação. Esses incluem *emolientes*, que reidratam a pele, e *cremes barreira*, que ajudam a prevenir danos provocados por agentes irritantes. O uso de tais agentes está normalmente indicado em

simultâneo com os fármacos.

Muitas ideias novas para formular fármacos para passagem transdérmica estão sob investigação, incluindo o uso de “nanotransportadores” e outras medidas químicas sofisticadas (Schroeter *et al.*, 2010).



Os fármacos e a pele

Formulação. Como a pele compreende uma combinação única de estruturas hidrofóbicas/hidrofílicas, muitos fármacos não são absorvidos e formulações especiais podem ser necessárias para promover a penetração.

Vários fármacos usados para doenças da pele são também usados para tratar patologias de outros órgãos. Os principais grupos são:

- *Glicocorticoides.* Amplamente usados para tratar a psoríase, eczema e prurido devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Eles são normalmente formulados de forma especial para aumentar a sua penetração tópica.
- *Agentes antimicrobianos.* Usados topicamente ou via sistêmica para tratar infecções da pele (p. ex., acne, impetigo, celulite e rosácea).
- *Antagonistas hormonais.* Antagonistas androgênicos são usados topicamente ou via sistêmica para tratar a alopecia de padrão masculino ou o hirsutismo nas mulheres.

Alguns fármacos são usados quase exclusivamente para patologias da pele. Estes incluem:

- *Retinoides.* Estes são derivados da vitamina A e incluem **tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, tazaroteno e adapaleno**. Eles são usados para tratar a acne, eczema e psoríase. São normalmente administrados topicamente, mas podem ser dados via oral.
- *Derivados da vitamina D.* Fármacos como o **calcitriol, calcipotriol e tacalcitol** são usados para tratar a psoríase.

Principais fármacos usados em doenças da pele

Vários fármacos no arsenal dermatológico são também usados para tratar outras patologias e o seu mecanismo de ação é o mesmo. O uso dos agentes descritos adiante para tratar patologias cutâneas específicas está exposto na [Tabela 27.1](#). Referenciamos o leitor para outro capítulo do livro onde pode ser encontrada informação sobre estes agentes ([Tabela 27.1](#)). Outros fármacos, como análogos das vitaminas A e D, são bastante específicos da farmacologia da pele.

Agentes antimicrobianos

Os [Capítulos 50 a 55](#) descrevem com exatidão o mecanismo de ação deste grupo de fármacos. Os antibióticos podem ser aplicados topicamente em doenças como o impetigo

e a acne, ou administrados via sistêmica no caso de celulite ou rosácea. Infecções fúngicas da pele são geralmente tratadas com fármacos fungicidas tópicos, mas preparações orais de **cetoconazol** podem ser usadas em algumas circunstâncias. Infecções por herpes-simplex podem ser tratadas com **aciclovir** ou **peniciclovir** tópico ou sistêmico (Cap. 52).

Glicocorticoides e outros agentes anti-inflamatórios

Como se pode prever, anti-histamínicos são úteis no controle do prurido ligeiro, pelo menos em algumas circunstâncias como eczema, mordidas de inseto e inflamação ligeira. Outro fármaco tópico útil no tratamento do prurido é o **crotamiton**. Este atua rapidamente e tem efeitos antipruriginosos de longa duração. O mecanismo de ação é desconhecido.

Os principais agentes para tratamento da inflamação da pele são os glicocorticoides. Estes fármacos são amplamente usados para tratar a psoríase, o eczema e o prurido. O seu mecanismo de ação geral está descrito nos [Capítulos 3](#) e [33](#). As preparações usadas na prática da dermatologia são normalmente formuladas como ésteres de ácidos graxos dos fármacos ativos, o que promove a sua absorção através das camadas altamente hidrofóbicas da pele e também altera a sua eficácia: por exemplo, a potência da hidrocortisona na pele é bastante aumentada através da sua formação como éster butirato.

▼ Embora os esquemas variem por todo o mundo, a convenção é a classificação destes fármacos por potência. Por exemplo:

- *Ligeiro*: p. ex., hidrocortisona.
- *Moderado*: p. ex., **dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, fludroxicortido e fluocortolona.**
- *Potente*: p. ex., **dipropionato de beclometasona, betametasona** (vários ésteres) **acetonido de fluocinolona, flucocinonido, proprionato de fluticasona, furoato de mometasona e acetonido e triamcinolona.**
- *Muito potente*: p. ex., **proprionato de clobetasol e valerato de diflucortolona.**

A escolha do glicocorticoide depende da severidade da doença e, considerando a variabilidade da espessura da pele de uma localização para outra, do local anatômico. Eles são por vezes usados em combinação com fármacos bactericidas ou fungicidas quando aplicados no local de uma infecção.

A ação dos glicocorticoides na pele tem um mecanismo semelhante ao do seu efeito em outros locais do corpo. Eles são inibidores potentes da liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos, da ativação e migração dos neutrófilos, e da ativação das células imunes ([Caps. 26, 33](#)). A sua aplicação tópica produz vasoconstrição na pele, causando uma reação de “branqueamento” característica.⁴ O mecanismo é desconhecido.

Efeitos adversos. De modo geral, o tratamento a curto prazo com preparações de

esteroides de baixa potência é seguro; formulações de hidrocortisona estão disponíveis nas farmácias sem prescrição.

No entanto, existem efeitos adversos potencialmente graves associados ao uso prolongado de membros mais potentes da classe. Estes incluem:

- *“Rebound” de esteroides.* Se a terapêutica tópica é interrompida abruptamente, a doença subjacente com frequência volta mais agressiva. A base biológica desse efeito é provavelmente a diminuição dos receptores dos glicocorticoides durante o tratamento, que depois não respondem à concentração normal de glicocorticoides no sangue. Retirar o fármaco aos poucos pode evitar esse problema.
- *Atrofia cutânea.* Os efeitos catabólicos dos glicocorticoides (Cap. 33) podem levar à atrofia da pele, que é apenas parcialmente reversível após suspensão do tratamento.
- *Efeitos sistêmicos.* A absorção sistêmica pode causar depressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, conforme descrito no Cap. 33. Isto é evitável se o regime do fármaco for bem gerido (Castela *et al.*, 2012).
- *Disseminação de infecção.* Como os glicocorticoides suprimem o sistema imune, existe o perigo de que eles possam agravar ou reativar infecções. Por esta razão estão contraindicados na acne, onde coexiste infecção.
- *“Rosácea esteroide” (eritema cutâneo e borbulhas)* é um problema descrito durante o tratamento da pele da face com glicocorticoides.
- *Produção de estrias (striae atrophica) e telangiectasias* (pequenos vasos sanguíneos superficiais dilatados).

Para casos mais graves de eczema ou psoríase ou quando os glicocorticoides são ineficazes, a utilização tópica ou sistêmica de imunossuppressores como a **ciclosporina**, **pimecrolimus** ou **tacrolimus** pode ser aplicada (Cap. 26). Biofármacos como o **adalimumab** e o **infiximab** são também usados em casos graves, e o uso destes “moduladores de citocinas” nestas doenças irá provavelmente aumentar (Pastore *et al.*, 2008; Williams, 2012).

Fármacos usados para controlar o crescimento capilar

O crescimento capilar em ambos os sexos é controlado por androgênios, tal como o é a alopecia de padrão masculino. Por esta razão, antagonistas dos androgênios, ou compostos que modulam o metabolismo dos androgênios, podem ser usados para tratar o hirsutismo nas mulheres e a alopecia androgênica nos homens.

O **cociprindiol** é uma mistura do agente antiandrogênico, **acetato de ciproterona**, e do hormônio sexual feminino, **etinilestradiol**. A antagonização das ações androgênicas reduz a produção de sebo pelas glândulas sebáceas e também o crescimento capilar (que é androgênio-dependente), podendo ser usada para tratar a acne e o hirsutismo nas mulheres. Efeitos adversos incluem o tromboembolismo venoso e está contraindicado em mulheres com história familiar de doença cardiovascular.

A **finasterida** inibe a enzima (5α -redutase) que converte a testosterona no androgênio mais potente, dihidrotestosterona (Cap. 35). É usada para o tratamento da alopecia androgênica e da hipertrofia prostática. Aplica-se topicamente, mas o tratamento leva

meses até produzir alterações evidentes. Efeitos adversos resultantes da sua ação no metabolismo androgênico incluem redução da libido, possível impotência e dor mamária.

A **eflornitina** foi originalmente desenvolvida como um fármaco antiprotozoário (Cap. 54). Pode ser usada topicamente para tratar o hirsutismo porque inibe irreversivelmente a *ornitina descarboxilase* nos folículos pilosos. Isto interrompe a replicação celular e o crescimento de novos folículos pilosos. Efeitos adversos incluem reações cutâneas e acne.

O **minoxidil** é um fármaco vasodilatador originalmente desenvolvido para tratar a hipertensão (Cap. 22). Aplicado topicamente, é convertido nos folículos pilosos num metabólito mais potente, o sulfato de minoxidil (algumas preparações contêm este sal). Talvez pela sua capacidade de aumentar o fluxo de sangue para os folículos pilosos, ele estimula o crescimento de novos pelos e a progressão do novo folículo através de fases sucessivas do ciclo celular (Cap. 9). Os folículos existentes, normalmente parados na sua fase de repouso (telógena), têm primeiro que “cair” para dar lugar a folículos novos e de crescimento rápido, havendo, portanto, queda capilar inicial – uma ação pouco aclamada e ligeiramente alarmante do fármaco. Outros efeitos adversos são pouco frequentes, mas pode ocorrer uma ligeira irritação local.

Retinoides

Sabe-se que os distúrbios do metabolismo da vitamina A resultam em patologia da pele. A vitamina A é normalmente adquirida na forma éster através de fontes da dieta. Ela é convertida a *retinol* no intestino, parecendo ser esta a forma de armazenamento dessa vitamina.

A vitamina A tem vários papéis biológicos. Como *retinol*, é um componente essencial da rodopsina e, portanto, crucial para uma visão normal. No entanto, pode também sofrer uma oxidação irreversível a *ácido retinoico*, que não tem quaisquer efeitos no sistema visual, mas tem potentes efeitos na homeostasia da pele.

Os fármacos retinoides são derivados do ácido retinoico (Fig. 27.2). Os principais exemplos são a **tretinoína**, **isotretinoína**, **alitretinoína**, **tazaroteno** e **adapaleno**. Eles são amplamente usados para o tratamento da acne, eczema e psoríase. A aplicação tópica é o método usado para a administração, mas a via oral é por vezes usada para casos graves.

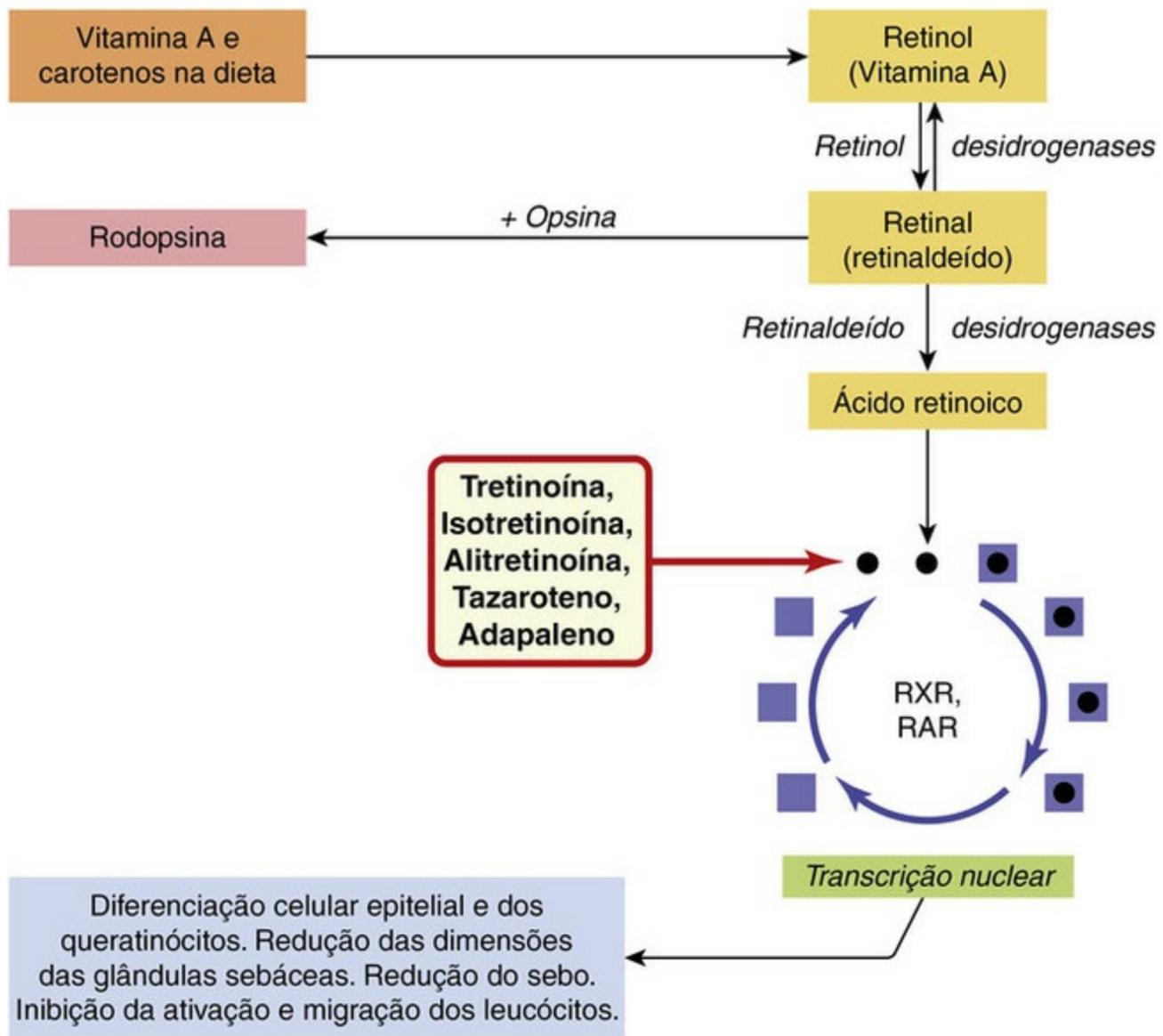


FIG. 27.2 A via dos retinoides.

A vitamina A (retinol) é adquirida principalmente através de fontes da dieta e é convertida reversivelmente em retinal (retinaldeído). Este pode ser combinado com a opsina para produzir o pigmento visual rodopsina ou irreversivelmente oxidado a ácido retinoico. Este último pode interagir com receptores nucleares (RXR e RAR, ver [Cap. 3](#)) para produzir alterações nos genes que modulam a diferenciação dos queratinócitos, reduzir as dimensões e a produção das glândulas sebáceas e gerar uma ação anti-inflamatória geral. Os congêneres sintéticos tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, tazaroteno e adapaleno podem atuar nos RXR e RAR produzindo também ações potentes nas doenças da pele, como a acne e a psoríase.

A maior parte dos cientistas acredita que os retinoides atuam através da sua ligação aos receptores nucleares RXR e RAR ([Cap. 3](#) e [Fig. 27.2](#)) nas suas células-alvo, que incluem os queratinócitos e as células das glândulas sebáceas, embora alguns tenham questionado este mecanismo ([Arechalde & Saurat, 2000](#)). As principais ações dermatológicas dos retinoides incluem a modulação do crescimento celular epidérmico, a redução da atividade das glândulas sebáceas e a produção de sebo. Eles também têm ações pleiotrópicas no sistema imune inato e adaptativo, que produzem um efeito anti-inflamatório ([Fisher & Voorhees, 1996](#); [Orfanos *et al.*, 1997](#)).

Efeitos adversos. Os retinoides podem causar pele seca ou descamativa, sensações de picada ou queimadura e ainda dores articulares (após administração oral). A maior parte são teratogênicos e podem ser usados em mulheres apenas na presença de contracepção

adequada.

Análogos da vitamina D

A vitamina D é, na verdade, uma mistura de várias substâncias relacionadas. Embora classificada como “vitamina” e, portanto, por implicação um fator essencial da dieta, a vitamina D₃ (colecalfiferol) é sintetizada pela pele na presença de luz solar suficiente (de fato, a *fototerapia* é uma modalidade terapêutica importante em algumas patologias da pele, por esta e outras razões). Outras formas da vitamina (p. ex., D₂) podem ser obtidas na dieta. A vitamina tem um papel crucial no metabolismo do cálcio e fosfato e na formação óssea (Cap. 36). Tem também complexas ações reguladoras no sistema imune, reduzindo a atividade do sistema imune adaptativo, mas aumentando a do inato.

O metabólito biologicamente ativo, calcitriol (Cap. 36), é sintetizado no organismo por um processo multifaseado que requer transformações no fígado e rim. Em nível molecular, a vitamina D e os seus análogos atuam através do grupo de receptores nucleares VDR nos queratinócitos, fibroblastos, células de Langerhans e glândulas sebáceas, para modular a transcrição gênica. Entre os efeitos observados após tratamento estão as ações antiproliferativas e de pro diferenciação nos queratinócitos, aumento da apoptose nos queratinócitos em placa (Tiberio *et al.*, 2009) e a inibição da ativação de células T (Tremezaygues & Reichrath, 2011).

Os principais análogos utilizados são o próprio **calcitriol**, **calcipotriol** e **tacalcitol**. A sua principal utilidade clínica é o tratamento da psoríase. A administração oral é possível, mas eles são geralmente administrados topicamente, por vezes em combinação com um glicocorticoide.

Efeitos adversos. Existe sempre preocupação acerca dos possíveis efeitos dos fármacos nos ossos, e eles devem ser evitados em pacientes que têm problemas relacionados com o metabolismo do cálcio ou dos ossos. A aplicação tópica pode levar à irritação cutânea.

Agentes que atuam por outros mecanismos

Muitos outros agentes são usados em dermatologia, incluindo antissépticos tópicos, emolientes, loções suavizantes e outras substâncias. Dentro deste grupo inclui-se o “alcatrão de hulha”, que é uma mistura pouco definida contendo milhares de hidrocarbonetos aromáticos gerados durante a conversão do carvão em gás. Eles têm sido usados na prática da dermatologia há décadas. Embora o seu mecanismo de ação seja desconhecido, eles conseguem ter um benefício terapêutico útil no eczema, psoríase e algumas outras condições da pele, e são frequentemente os primeiros agentes a serem usados. Dada a sua origem, poder-se-ia pensar que são carcinogênicos, embora não pareça ser o caso (Roelofzen *et al.*, 2010). Preparações contendo estes compostos são aplicadas topicamente.

Entre outros fármacos únicos da farmacologia cutânea estão o **ácido salicílico** e a **podofilotoxina**. O ácido salicílico tópico tem um efeito *queratolítico* em situações em que é produzida pele em excesso (p. ex., verrugas), causando descamação das camadas

epidérmicas. É um ingrediente comum em numerosos removedores de verrugas. A podofilotoxina, por sua vez, é uma toxina extraída de plantas da família das podófilas e é geralmente reservada para o tratamento de verrugas anogenitais. Ela é aplicada topicamente e previne o crescimento excessivo da pele, provavelmente através da inibição da polimerização da tubulina, suspendendo com isso o ciclo celular normal.

Outro agente usado para as verrugas anogenitais é o **imiquimod**. Este fármaco é um modificador imunológico também usado para o tratamento tópico de alguns tipos de câncer de pele (p. ex., carcinoma basocelular). O seu mecanismo de ação não é conhecido, mas pode ser pelo aumento dos mecanismos de vigilância imune. Efeitos adversos incluem reações cutâneas locais.

Notas de conclusão

Apesar da variedade de preparações disponíveis para tratar doenças da pele, existe ainda claramente lacunas terapêuticas em várias áreas (p. ex., rosácea). Além disso, como sempre, reduzir os efeitos adversos dos fármacos existentes (p. ex., os glicocorticoides) é um objetivo que poderia melhorar bastante a sua utilidade clínica.

Talvez seja surpreendente o “prurido” ainda ser um problema. Vários novos alvos farmacológicos (p. ex., antagonistas dos receptores NK₁, ver [Cap. 18](#)) foram identificados para tratamento da doença crônica (revisto em [Benecke et al., 2013](#)).

A procura por novos fármacos para tratar a psoríase tem focado largamente nas ações dos biofármacos ([Gniadecki & Calverley, 2002](#); [Pastore et al., 2008](#)) com relativamente pouca atenção para novos fármacos com pequenas moléculas.

Em termos de melhoria dos efeitos adversos dos fármacos existentes, algumas das ideias mais interessantes provêm da reconsideração do desenho dos glicocorticoides, análogos da vitamina D e especialmente dos retinoides. Todos estes fármacos atuam predominantemente através de receptores nucleares e o pensamento recente sugere que a diferenciação dos mecanismos de transrepressão e transativação de genes por estes fármacos pode ser uma meta atingível. Claramente, a perspectiva de separar os efeitos calcêmicos dos anti-inflamatórios dos análogos da vitamina D é muito atrativa ([Tremezaygues & Reichrath, 2011](#)). Da mesma maneira, uma melhoria da seletividade dos retinoides seria também muito bem-vinda ([Orfanos et al., 1997](#)). Progressos no sentido de separar os efeitos terapêuticos dos efeitos adversos dos glicocorticoides já estão aparentemente dando frutos (ver [Cap. 28](#) para uma discussão desse assunto).

Referências e leitura complementar

Antal, A. S., Dombrowski, Y., Koglin, S., Ruzicka, T., Schaubert, J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermaendocrinol.* 2011; 3:18–22. (Este artigo explora a ideia de que, para além do seu papel protetor, os peptídeos antimicrobianos (catelicidinas) da pele podem de fato causar algumas doenças cutâneas como a rosácea. O artigo também sugere que a ação inibitória dos análogos da vitamina D, na produção de catelicidinas, é um potencial mecanismo de ação destes fármacos)

Arechalde, A., Saurat, J. H. Management of psoriasis: the position of retinoid drugs. *Biodrugs.* 2000; 13:327–333. (Discute a ação terapêutica dos retinoides, especialmente o tazaroteno, e conclui que o mecanismo de ação não é exclusivamente através da sua ligação aos receptores RXR e

Basavaraj, K. H., Ashok, N. M., Rashmi, R., Praveen, T. K. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49:1351–1361. *(Este título explica-se por si mesmo. Também explora os mecanismos através dos quais os fármacos provocam a doença)*

Benecke, H., Lotts, T., Stander, S. Investigational drugs for pruritus. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2013; 22:1167–1179. *(Poderá ser lido em conjunto com o artigo de Ikoma et al. -L abaixo)*

Bergstresser, P. R., Taylor, J. R. Epidermal 'turnover time' -L a new examination. *Br. J. Dermatol.* 1977; 96:503–509.

Castela, E., Archier, E., Devaux, S., et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(Suppl. 3):47–51. *(Revisão sistemática da literatura na área de análise de dados de vários estudos)*

Dunn, L. K., Gaar, L. R., Yentzer, B. A., O'Neill, J. L., Feldman, S. R. Acitretin in dermatology: a review. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10:772–782.

Fisher, G. J., Voorhees, J. J. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J.* 1996; 10:1002–1013. *(Revisão de leitura fácil da ação dos retinoides na pele e uma discussão dos modelos in vitro e in vivo da ação dos retinoides)*

Garnock-Jones, K. P., Perry, C. M. Alitretinoin: in severe chronic hand eczema. *Drugs.* 2009; 69:1625–1634.

Gniadecki, R., Calverley, M. J. Emerging drugs in psoriasis. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2002; 7:69–90. *(Lida principalmente com os fármacos biológicos e anticitotinas como potenciais novas terapêuticas)*

Greaves, M. W., Khalifa, N. Itch: more than skin deep. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004; 135:166–172.

Ikoma, A., Steinhoff, M., Stander, S., Yosipovitch, G., Schmelz, M. The neurobiology of itch. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7:535–547. *(Uma revisão das vias neurais e mediadores locais do prurido e coceira. Diagramas excelentes. Altamente recomendado)*

James, K. A., Burkhart, C. N., Morrell, D. S. Emerging drugs for acne. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2009; 14:649–659.

Klinge, S. A., Sawyer, G. A. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys. Sportsmed.* 2013; 41:64–74.

Naldi, L., Raho, G. Emerging drugs for psoriasis. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2009; 14:145–163.

Nolan, K. A., Marmur, E. S. Over-the-counter topical skincare products: a review of the literature. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11:220–224.

Orfanos, C. E., Zouboulis, C. C., Almond-Roesler, B., Geilen, C. C. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs.* 1997; 53:358–388.

Pastore, S., Gubinelli, E., Leoni, L., Raskovic, D., Korkina, L. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. *Biologics.* 2008; 2:687–697.

Raut, A. S., Prabhu, R. H., Patravale, V. B. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2013; 30:183–216.

Ritter, J. M. Drugs and the skin: psoriasis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 74:393–395. *(Introdução sucinta e facilmente legível ao*

tratamento da psoríase, com enfoque no papel das citocinas no mecanismo da doença e a utilidade dos novos biológicos. Bom diagrama. Altamente recomendado)

Roelofzen, J. H., Aben, K. K., Oldenhof, U. T., et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130:953–961.

Ryan, C., Abramson, A., Patel, M., Menter, A. Current investigational drugs in psoriasis. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2012; 21:473–487.

Schoepe, S., Schacke, H., May, E., Asadullah, K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp. Dermatol.* 2006; 15:406–420. (Boa revisão sobre um dos principais efeitos adversos da terapêutica com glicocorticoides para doenças da pele, juntamente com uma discussão acerca de como este pode ser minimizado)

Schroeter, A., Engelbrecht, T., Neubert, R. H., Goebel, A. S. New nanosized technologies for dermal and transdermal drug delivery. A review. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2010; 6:511–528.

Tan, X., Feldman, S. R., Chang, J., Balkrishnan, R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012; 9:1263–1271.

Tiberio, R., Bozzo, C., Pertusi, G., et al. Calcipotriol induces apoptosis in psoriatic keratinocytes. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34:972–974.

Tremezaygues, L., Reichrath, J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol.* 2011; 3:180–186. (Um apontamento muito útil sobre a biossíntese e o papel da vitamina D e a ação dos seus análogos na regulação da inflamação da pele. Recomendado)

Williams, S. C. New biologic drugs get under the skin of psoriasis. *Nat. Med.* 2012; 18:638. (Uma página. Pequeno apontamento sobre os mais recentes candidatos a biológicos, a usar no tratamento da psoríase)

Yamasaki, K., Gallo, R. L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15:12–15. (Poderá ser lido em conjunto com o artigo de Antal et al. -Lacima)

¹Conforme o humorista e compositor americano Alan Sherman tão sucintamente disse, "A pele é aquilo que se tiver por fora/Mantém os seus interiores por dentro".

⁴Esta observação foi usada por Cornell e Stoughton, em 1985, como a base para o primeiro ensaio quantitativo da potência dos glicocorticoides no homem.

Sistema respiratório

Considerações gerais

Os aspectos básicos da fisiologia respiratória (regulação da musculatura lisa das vias respiratórias, vasculatura pulmonar e glândulas) são considerados a base para a discussão das doenças pulmonares e seu tratamento. Dedicamos a maior parte do capítulo à asma, lidando primeiro com a patogênese e depois abordando os principais fármacos usados em seu tratamento e prevenção – os broncodilatadores e anti-inflamatórios inalatórios. Discutimos também a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Há tópicos curtos sobre emergências alérgicas, surfactantes e o tratamento da tosse. Outras doenças pulmonares importantes, como infecções bacterianas (p. ex., tuberculose e pneumonias agudas) e doenças malignas, são abordadas nos [Capítulos 51 e 56](#), respectivamente, ou não são passíveis de tratamento medicamentoso (p. ex., doenças pulmonares ocupacionais e intersticiais). Os anti-histamínicos, importantes no tratamento da febre do feno, estão no [Capítulo 26](#). A hipertensão pulmonar é enfocada no [Capítulo 22](#).

Fisiologia da respiração

Controle da respiração

A respiração é controlada por descargas rítmicas espontâneas que partem do centro respiratório no bulbo, moduladas por aferências provenientes de centros pontinos e de centros mais altos do sistema nervoso central (SNC), assim como de aferentes vagais dos pulmões. Vários fatores químicos afetam o centro respiratório, incluindo a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($P_{A\text{CO}_2}$), por ação sobre os quimiorreceptores bulbares, e a do oxigênio ($P_{A\text{O}_2}$), por ação sobre os quimiorreceptores nos glomos caróticos.

Certo controle voluntário pode se sobrepor à regulação automática da respiração, implicando conexões entre o córtex e os neurônios motores que inervam os músculos da respiração. A poliomielite bulbar e certas lesões no tronco encefálico acarretam perda da regulação automática da respiração, sem perda da regulação voluntária.¹

Regulação da musculatura, dos vasos e das glândulas das vias aéreas

Os receptores de irritantes e os nervos aferentes não mielinizados respondem a irritantes químicos e ao ar frio, bem como a mediadores inflamatórios. As vias eferentes que controlam as vias aéreas compreendem nervos parassimpáticos colinérgicos e nervos inibitórios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC) (Cap. 12). As vias aéreas doentes também sofrem influência de mediadores inflamatórios (Cap. 17) e outros broncoconstritores NANC.

O tônus do músculo brônquico influencia a resistência das vias aéreas, que também é afetada pelo estado da mucosa e a atividade das glândulas da submucosa secretoras de muco nos pacientes com asma e bronquite. A resistência das vias aéreas pode ser medida indiretamente por instrumentos que registram o volume ou o fluxo da expiração forçada. VEF_1 é o volume expiratório forçado em 1 segundo. O pico do fluxo expiratório (PFE) é o fluxo máximo (expresso em l/min) após uma inspiração completa; este é mais simples de medir ao pé do leito em relação ao VEF_1 , do qual é muito próximo.

Vias eferentes

Inervação autônoma

Uma revisão sobre a inervação autônoma das vias aéreas humanas está em Van der Velden & Hulsmann (1999).

Inervação parassimpática

A inervação parassimpática dos músculos lisos brônquicos predomina. Os gânglios parassimpáticos estão imersos nas paredes dos brônquios e bronquíolos, e as fibras pós-ganglionares inervam os músculos lisos das vias aéreas, os músculos lisos vasculares e as glândulas. Três tipos de receptores muscarínicos (M) estão presentes (Cap. 13, Tabela 13.2). Os receptores M_3 , farmacologicamente os mais importantes, são encontrados na musculatura lisa e nas glândulas dos brônquios e medeiam a constrição brônquica e a secreção de muco. Os receptores M_1 estão localizados nos gânglios e nas células pós-sinápticas e facilitam a neurotransmissão nicotínica, enquanto os receptores M_2 são autorreceptores inibitórios que medeiam a retroalimentação negativa sobre a liberação de acetilcolina por nervos colinérgicos pós-ganglionares. A estimulação do vago causa broncoconstrição – principalmente nas grandes vias aéreas. Discute-se adiante a possível relevância clínica da heterogeneidade dos receptores muscarínicos nas vias aéreas.

Uma população distinta de nervos NANC (Cap. 12) também regula as vias aéreas. Dentre os broncodilatadores liberados por esses nervos estão o *polipeptídeo intestinal vasoativo* (Tabela 12.2) e o *óxido nítrico* (NO; Cap. 20).

Inervação simpática

Os nervos simpáticos inervam as glândulas e os vasos traqueobrônquicos, mas não a musculatura lisa das vias aéreas humanas. Os receptores β -adrenérgicos, contudo, expressam-se abundantemente na musculatura lisa das vias aéreas humanas (bem como nos mastócitos, no epitélio, nas glândulas e nos alvéolos). Os agonistas β , por sua vez,

relaxam a musculatura lisa brônquica, inibem a liberação de mediadores dos mastócitos e aumentam a depuração mucociliar. No homem, os receptores β -adrenérgicos nas vias aéreas são da variedade β_2 .

Além da inervação autônoma, fibras sensoriais não mielinizadas ligadas a receptores de irritantes nos pulmões liberam taquicininas como *substância P*, *neurocinina A* e *neurocinina B* (Caps. 19 e 42), produzindo *inflamação neurogênica*.

Receptores sensitivos e vias aferentes

Receptores de estiramento de adaptação lenta controlam a respiração através do centro respiratório. Também são importantes *fibras C* sensitivas não mielinizadas e *receptores de irritantes* de adaptação rápida associados a fibras vagais mielinizadas.

Estímulos físicos ou químicos, atuando sobre receptores de irritantes em fibras mielinizadas nas vias aéreas superiores e/ou receptores das fibras C nas vias aéreas inferiores, causam tosse, broncoconstrição e secreção de muco. Tais estímulos incluem ar frio e irritantes, como amônia, dióxido de enxofre, fumaça de cigarro e a ferramenta farmacológica experimental *capsaicina* (Cap. 42), bem como os mediadores inflamatórios endógenos.



Regulação da musculatura, dos vasos e das glândulas das vias aéreas

Vias aferentes

- Os receptores de irritantes e as fibras C respondem a substâncias químicas exógenas, a mediadores inflamatórios e a estímulos físicos (p. ex., ar frio).

Vias eferentes

- Os nervos parassimpáticos causam broncoconstrição e secreção de muco através dos receptores M_3 .
- Os nervos simpáticos inervam os vasos e as glândulas, mas não a musculatura lisa das vias aéreas.
- Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos relaxam a musculatura lisa das vias aéreas. Este fato é importante em farmacologia.
- Os nervos inibitórios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC) relaxam a musculatura lisa das vias aéreas por liberação de óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoativo.
- A excitação dos nervos sensoriais causam neuroinflamação por liberação de taquicininas: substância P e neurocinina.

Doença pulmonar e seu tratamento

Os sintomas comuns de doença pulmonar incluem falta de ar, sibilos, dor no peito e tosse, com ou sem produção de escarro ou hemoptise – sangue no escarro. De maneira ideal, o tratamento é o da doença subjacente, mas, algumas vezes, o tratamento sintomático da tosse, por exemplo, é tudo o que é possível. O pulmão é um órgão-alvo importante de muitas doenças abordadas em outras partes neste livro, incluindo infecções (Caps. 51-55), malignidades (Cap. 56) e doenças ocupacionais e reumatológicas; os fármacos (p. ex., **amiodarona**, **metotrexato**) podem lesionar o tecido pulmonar e causar fibrose pulmonar. A insuficiência cardíaca leva ao edema pulmonar (Cap. 22). Doença tromboembólica (Cap. 24) e hipertensão pulmonar (Cap. 22) afetam a circulação pulmonar. Neste capítulo, concentramo-nos em duas doenças importantes das vias aéreas: asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Asma brônquica

A asma é a doença crônica mais comum em crianças de países desenvolvidos, sendo também comum em adultos. Sua prevalência e gravidade estão aumentando.² Trata-se de uma doença inflamatória na qual há obstrução recorrente e reversível das vias aéreas em resposta a estímulos irritantes que são fracos demais para afetar os não asmáticos. A obstrução geralmente causa sibilos e merece tratamento medicamentoso, embora a história natural da asma inclua remissões espontâneas. A reversibilidade da resposta das vias aéreas na asma contrasta com a DPOC, em que a obstrução não é reversível ou, na melhor das hipóteses, é incompletamente reversível por broncodilatadores.

Características da asma

Os pacientes asmáticos apresentam crises intermitentes de sibilos, falta de ar – com dificuldade especialmente na expiração – e, algumas vezes, tosse. Como explicado anteriormente, as crises agudas são reversíveis, mas o distúrbio patológico subjacente pode progredir em pacientes mais idosos, até um estado crônico que se assemelha superficialmente à DPOC.

A asma grave aguda (também conhecida como *estado de mal asmático*) não é facilmente revertida e causa hipoxemia. É necessária a hospitalização, pois a condição, que pode ser fatal, exige tratamento pronto e enérgico.

A asma se caracteriza por:

- inflamação das vias aéreas;
- hiper-reatividade brônquica;
- obstrução reversível das vias aéreas.

O termo *hiper-reatividade brônquica* (ou hiper-responsividade) refere-se à sensibilidade anormal a uma ampla variedade de estímulos, como os irritantes químicos, o ar frio e fármacos estimulantes, todos os quais podem resultar em broncoconstrição. Na asma alérgica, essas características podem ser iniciadas pela sensibilização a alérgeno(s), mas, uma vez estabelecidas, as crises de asma podem ser desencadeadas por vários estímulos, como infecção viral, exercício (no qual o estímulo pode ser o ar frio e/ou ressecamento das vias aéreas) e poluentes atmosféricos, como o dióxido de enxofre. A dessensibilização

imunológica aos alérgenos, como o pólen ou ácaros da poeira, é popular em alguns países, mas não é superior ao tratamento convencional com fármacos inalatórios.

Patogênese da asma

A patogênese da asma envolve fatores genéticos e ambientais, e a própria crise asmática consiste, em muitos indivíduos, em duas fases principais: uma imediata e uma tardia (Fig. 28.1).

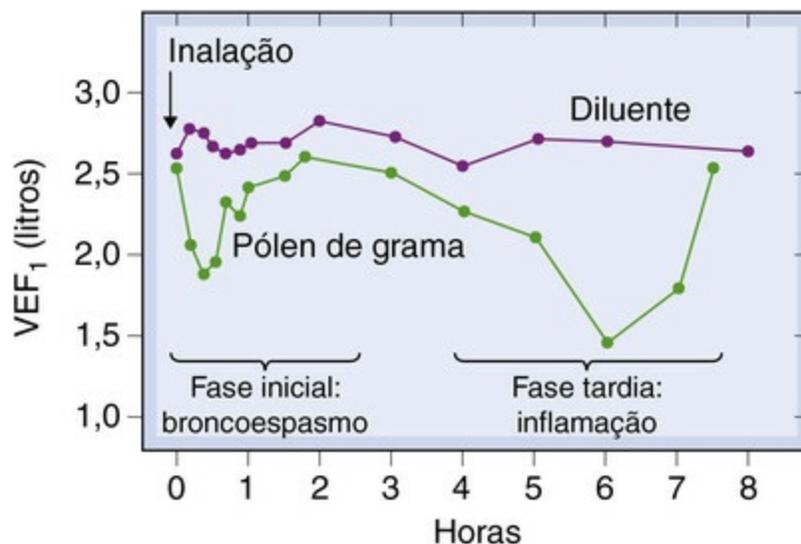


FIG. 28.1 Duas fases da asma demonstradas pelas alterações do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) após inalação de pólen de grama em indivíduo alérgico. (De Cockcroft DW 1983 Lancet ii, 253.)

Numerosas células e mediadores têm participação, e os detalhes completos dos eventos complexos envolvidos ainda são controversos (Walter & Holtzman, 2005). O relato simplificado a seguir pode fornecer uma base para compreensão do uso racional de fármacos no tratamento da asma.

Os asmáticos têm linfócitos T ativados, com um perfil T *helper* (Th2) de produção de citocinas (Cap. 18 e Tabela 6.2) em sua mucosa brônquica. Não se compreende completamente como essas células são ativadas, mas os alérgenos (Fig. 28.2) são um dos mecanismos. As citocinas Th2 liberadas fazem o seguinte:

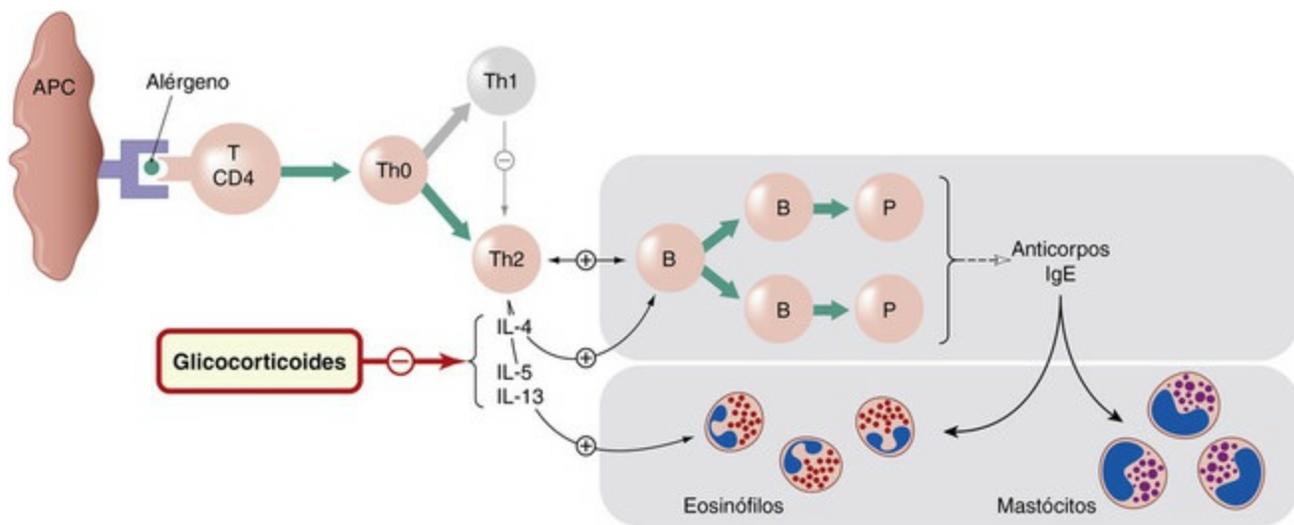


FIG. 28.2 Papel desempenhado pelos linfócitos T na asma alérgica.

Em indivíduos geneticamente suscetíveis, o alérgeno (círculo verde) interage com as células dendríticas e linfócitos T CD4⁺, levando ao desenvolvimento de linfócitos Th0, que dão origem a um clone de linfócitos Th2. Estes, então, (1) geram um ambiente de citocinas que desvia linfócitos B/plasmócitos para a produção e liberação de imunoglobulina (Ig)E; (2) geram citocinas, como a interleucina (IL)-5, que promovem diferenciação e ativação de eosinófilos; e (3) citocinas (p. ex., IL-4 e IL-13) que induzem expressão de receptores de IgE. Os glicocorticoides inibem a ação das citocinas especificadas. APC (*antigen-presenting dendritic cell*), célula dendrítica apresentadora de antígeno; B, linfócito B; P, plasmócito; Th, linfócito T *helper*.

- Atraem outros granulócitos inflamatórios, especialmente os eosinófilos, para a superfície da mucosa. A interleucina (IL)-5 e o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos induzem os eosinófilos a produzir cisteinil-leucotrienos (Cap. 17) e a liberar proteínas dos grânulos que lesam o epitélio. Esse dano é uma causa de hiper-responsividade brônquica.
- Promovem síntese de imunoglobulina (Ig)E e responsividade em alguns asmáticos (a IL-4 e a IL-13 “ligam” os linfócitos B para síntese de IgE e causam expressão de receptores de IgE em mastócitos e eosinófilos; também aumentam a adesão de eosinófilos ao endotélio).

Alguns asmáticos, além desses mecanismos, também são *atópicos* – ou seja, produzem uma IgE específica para alérgenos que se liga a mastócitos nas vias aéreas. O alérgeno inalado estabelece ligações cruzadas de moléculas de IgE nos mastócitos, desencadeando sua desgranulação com liberação de histamina e leucotrieno B₄, ambos broncoconstritores poderosos aos quais os asmáticos são especialmente sensíveis em razão de sua hiper-responsividade das vias aéreas. Este fato proporciona um mecanismo para a exacerbação aguda da asma em indivíduos atópicos expostos a alérgenos. A eficácia do **omalizumabe** (um anticorpo anti-IgE; ver pág. 351) serve para enfatizar a importância da IgE na patogênese da asma como em outras doenças alérgicas. Gases nocivos (p. ex., dióxido de enxofre, ozônio) e desidratação das vias aéreas também podem causar desgranulação de mastócitos.

Os clínicos costumam falar em asma atópica ou “extrínseca” e asma não atópica ou “intrínseca”; neste texto damos preferência aos termos alérgica e não alérgica.

Fase imediata da crise asmática

Na asma alérgica, a fase imediata (*i.e.*, a resposta inicial à provocação pelo alérgeno) ocorre abruptamente e é causada, principalmente, por espasmo da musculatura lisa brônquica. A interação do alérgeno com a IgE fixada em mastócitos causa liberação de histamina, leucotrieno B₄ e prostaglandina (PG) D₂ (Cap. 17).

Outros mediadores liberados incluem IL-4, IL-5, IL-13, proteína inflamatória 1 α dos macrófagos e fator de necrose tumoral (TNF)- α .

Várias quimiotaxinas e quimiocinas (Cap. 18) atraem leucócitos – particularmente eosinófilos e células mononucleares –, preparando o terreno para a fase tardia (Fig. 28.3).

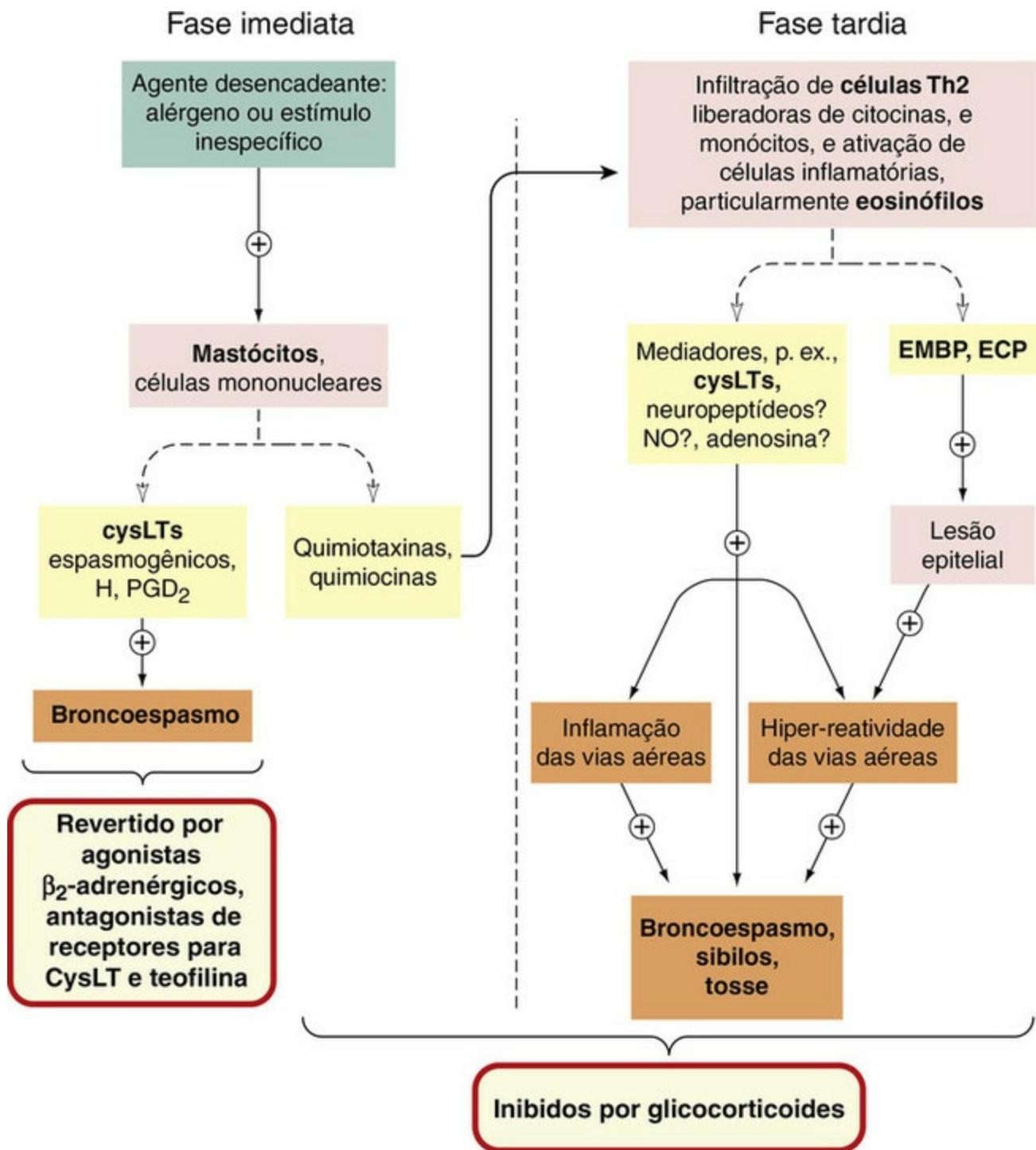


FIG. 28.3 Fases imediata e tardia da asma, com ações dos principais fármacos. CysLTs, cisteinil-leucotrienos (leucotrienos C₄ e D₄); ECP (*eosinophil cationic protein*), proteína catiônica de eosinófilos; EMBP (*eosinophil major basic protein*), proteína básica maior de eosinófilos; H, histamina; iNO, óxido nítrico induzido. (Para mais detalhes das citocinas derivadas de Th2 e quimiocinas, ver Caps. 17 e 6, Fig. 6.4.)

Fase tardia

A fase tardia ou resposta tardia (Figs. 28.1 e 28.3) pode ser noturna. Em essência, trata-se de uma reação inflamatória progressiva cujo início ocorreu durante a primeira fase, sendo de particular importância o influxo de linfócitos Th2. As células inflamatórias incluem eosinófilos ativados. Estes liberam *cisteinil-leucotrienos*; *interleucinas IL-3, IL-5 e IL-8*; e as proteínas tóxicas, *proteína catiônica de eosinófilos*, *proteína básica maior* e *neurotoxina derivada de eosinófilos*. Estas desempenham uma parte importante nos eventos

da fase tardia, sendo que as proteínas tóxicas causam lesão e perda de epitélio. Outros supostos mediadores do processo inflamatório na fase tardia são a adenosina (atuando no receptor A1; ver [Cap. 16](#)), NO induzido ([Cap. 20](#)) e neuropeptídeos ([Cap. 18](#)).



Asma

- Define-se asma como obstrução recorrente e reversível das vias aéreas, com crises de sibilos, falta de ar e, muitas vezes, tosse noturna. As crises graves causam hipoxemia e colocam a vida em risco.
 - As características essenciais incluem:
 - inflamação das vias aéreas, que causa
 - hiper-responsividade brônquica, que, por sua vez, resulta em
 - obstrução recorrente reversível das vias aéreas.
- A patogênese envolve exposição de indivíduos geneticamente dispostos aos alérgenos; a ativação de linfócitos Th2 e a geração de citocinas promovem:
 - diferenciação e ativação de eosinófilos
 - produção e liberação de IgE
 - expressão de receptores para IgE em mastócitos e eosinófilos.
- Mediadores importantes incluem leucotrieno B₄ e cisteinil-leucotrienos (C₄ e D₄); interleucinas IL-4, IL-5, IL-13; e proteínas dos eosinófilos que causam lesões teciduais.
- Os fármacos antiasmáticos compreendem:
 - broncodilatadores
 - agentes anti-inflamatórios.
- O tratamento é monitorado medindo-se o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) ou o pico do fluxo expiratório e, em doença grave aguda, a saturação de oxigênio e gasometria arterial.

Fatores de crescimento liberados de células inflamatórias atuam sobre as células musculares lisas, causando hipertrofia e hiperplasia, e a musculatura lisa pode, ela mesma, liberar mediadores pró-inflamatórios e fatores de crescimento ([Caps. 5 e 18](#)). A [Figura 28.4](#) mostra esquematicamente as alterações que têm lugar nos bronquíolos. Perda de células epiteliais significa que receptores de irritantes e fibras C ficam mais acessíveis a estímulos de irritantes – um importante mecanismo da hiper-reatividade brônquica.

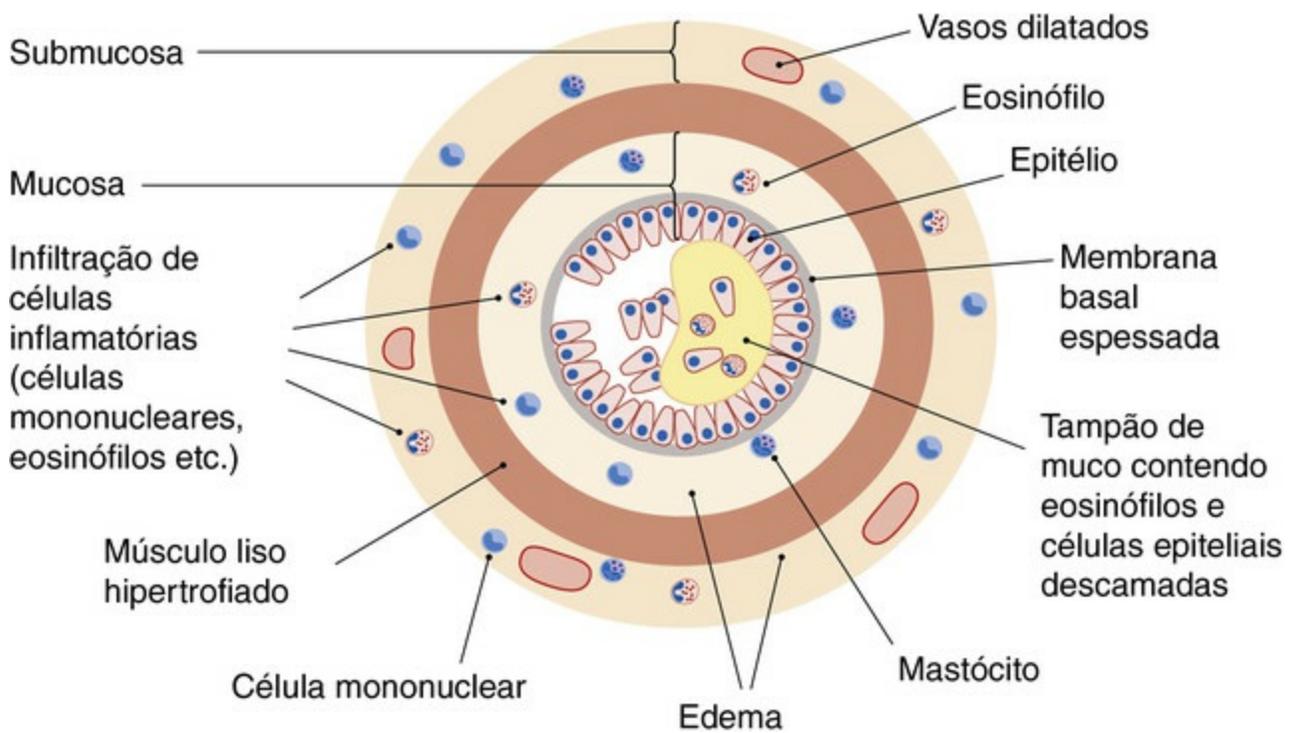


FIG. 28.4 Diagrama esquemático de um corte transversal de um bronquíolo, mostrando as alterações que ocorrem na asma grave crônica. Os elementos individuais retratados não estão, é claro, desenhados em escala.

Asma “sensível à aspirina”

▼ Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente a **aspirina**, podem precipitar asma em indivíduos sensíveis. Tal asma sensível à aspirina (Cap. 26) é relativamente incomum (menos de 10% dos indivíduos asmáticos) e costuma associar-se a pólipos nasais. Os indivíduos sensíveis a um AINE geralmente também são sensíveis a outros inibidores da ciclo-oxigenase (COX) quimicamente não correlatos, incluindo, algumas vezes, o **paracet** (Cap. 26). Estão implicadas a produção e a sensibilidade anormais a leucotrienos. Os pacientes com asma sensível à aspirina produzem mais cisteinil-leucotrienos e têm maior hiper-responsividade das vias aéreas a cisteinil-leucotrienos inalados do que os asmáticos tolerantes à aspirina. Tal hiper-responsividade das vias aéreas reflete elevada expressão de receptores a cisteinil-leucotrienos nas células inflamatórias, e isso é infrarregulado (*downregulated*) pela dessensibilização à aspirina. Ademais, a aspirina e os fármacos semelhantes ativam diretamente os eosinófilos e mastócitos nesses pacientes através de mecanismos independentes da IgE.

Fármacos usados em prevenção e tratamento da asma

Há duas categorias de fármacos antiasmáticos: *broncodilatadores* e *anti-inflamatórios*. Os broncodilatadores revertem o broncoespasmo da fase imediata; os anti-inflamatórios inibem ou previnem os componentes inflamatórios de ambas as fases (Fig. 28.3). Essas duas categorias não são mutuamente exclusivas: alguns fármacos classificados como broncodilatadores também têm certo efeito anti-inflamatório.

Não é tarefa simples saber como melhor usar esses fármacos no tratamento da asma. Uma diretriz para o controle da asma ([BTS/SIGN, 2012](#)) especifica cinco passos terapêuticos para adultos e crianças com asma crônica. Doença muito leve pode ser controlada exclusivamente com um broncodilatador de ação curta (**salbut** ou **terbutalina**) (passo 1), mas se o paciente precisar do medicamento mais de uma vez por dia, deverá ser acrescentado um corticosteroide inalatório regular (passo 2). Se a asma continuar sem controle, no passo 3 acrescenta-se um broncodilatador de ação prolongada (**salmeterol** ou **formoterol**); esta manobra minimiza a necessidade de aumento das doses de corticosteroides inalatórios. A **teofilina** e os antagonistas dos leucotrienos, como o **montelucaste**, também exercem um efeito poupador de corticosteroides, mas isso é menos confiável. Um ou outro é acrescentado para pacientes que permanecem sintomáticos (passo 4) e/ou a dose de corticosteroide inalatório é aumentada até o máximo recomendado. O passo cinco é acrescentar um corticoide oral regular (p. ex., **prednisolona**). Os corticosteroides constituem o pilar da terapia porque são os únicos fármacos para asma que potencialmente inibem a ativação dos linfócitos T e, desse modo, a resposta inflamatória, nas vias aéreas asmáticas. O **cromoglicato** (pág. [351](#)) tem efeito apenas discreto, sendo raramente usado na atualidade.

Broncodilatadores

Os principais fármacos usados como broncodilatadores são agonistas β_2 -adrenérgicos; outros incluem **teofilina**, antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos e antagonistas muscarínicos.

Agonistas de receptores β -adrenérgicos

Os agonistas β_2 -adrenérgicos são abordados no [Capítulo 14](#). Seu efeito primário na asma é dilatar os brônquios por ação direta sobre os receptores β_2 -adrenérgicos da musculatura lisa. Sendo antagonistas fisiológicos dos broncoconstritores ([Cap. 2](#)), relaxam o músculo brônquico quaisquer que sejam os espasmógenos envolvidos. Também inibem a liberação de mediadores de mastócitos e a liberação de TNF- α de monócitos, além de aumentarem a remoção do muco por ação sobre os cílios.

Os agonistas β_2 -adrenérgicos geralmente são administrados por inalação de aerossol, pó ou solução nebulizada (*i.e.*, uma solução que foi convertida em “nuvem” ou uma mistura de microgotas), mas alguns podem ser administrados por via oral ou parenteral. Usa-se um inalador com válvula medidora de dose para preparações em aerossol.

Duas categorias de agonistas β_2 -adrenérgicos são usadas na asma.

- Agentes de ação curta: **salbut** e **terbutalina**. São administrados por inalação; o efeito máximo ocorre em 30 minutos e a duração da ação é de 3-5 horas; geralmente são usados “conforme a necessidade” para controlar os sintomas.
- Agentes de ação mais longa: por exemplo, **salmeterol** e **formoterol**. Estes são administrados por inalação, e a duração de ação é de 8 a 12 horas. Não são usados “conforme a necessidade”, mas administrados regularmente, duas vezes ao dia, como terapia complementar em pacientes cuja asma não esteja adequadamente controlada

com glicocorticoides.



Fármacos antiasmáticos: broncodilatadores

- Os agonistas dos β_2 -adrenérgicos (p. ex., **salbut**) são fármacos de primeira escolha (ver detalhes no [Cap. 14](#)):
 - atuam como antagonistas fisiológicos dos mediadores espasmogênicos, mas têm pouco ou nenhum efeito sobre a hiper-reatividade brônquica.
 - o salbut é administrado por inalação; seus efeitos se iniciam imediatamente e duram 3-5 h; também pode ser administrado por infusão intravenosa no estado de mal asmático.
 - o **salmeterol** ou o **formoterol** são administrados regularmente por inalação; sua duração de ação é de 8-12 h.
- **Teofilina** (geralmente formulada como **aminofilina**):
 - é uma metilxantina
 - inibe fosfodiesterase e bloqueia receptores de adenosina
 - tem janela terapêutica estreita: os efeitos indesejáveis incluem arritmia cardíaca, crises convulsivas e distúrbios gastrointestinais
 - é administrada por via intravenosa (por infusão lenta) para estado de mal asmático ou por via oral (em preparação de liberação contínua) como terapia complementar para corticosteroides inalatórios e agonistas β_2 de ação prolongada (passo 4)
 - é metabolizada no fígado pelo P450; sua concentração e meia-vida plasmática (normalmente cerca de 12 h) aumentam em presença de disfunção hepática e infecções virais
 - interage de modo importante com outros fármacos; alguns (p. ex., certos antimicrobianos) aumentam a meia-vida da **teofilina**; outros (p. ex., anticonvulsivantes) a diminuem.
- Os antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos (p. ex., **montelucaste**) são fármacos de terceira escolha para asma. Eles:
 - competem com a cisteinil-leucotrienos pelos receptores CysLT₁
 - são usados principalmente como terapia complementar com corticosteroides inalatórios e agonistas β_2 de ação longa (passo 4).

Efeitos adversos

Os efeitos indesejáveis dos agonistas β_2 -adrenérgicos decorrem da absorção sistêmica e são apresentados no [Capítulo 14](#). No contexto de seu uso na asma, o efeito adverso mais comum é o *tremor*; outros efeitos indesejáveis são *taquicardia* e *arritmia cardíaca*.



Usos clínicos dos agonistas dos receptores β -adrenérgicos como broncodilatadores

- Fármacos de ação curta (**salbut** ou **terbutalina**, geralmente por inalação) para prevenção ou tratamento dos sibilos em pacientes com doenças obstrutivas

reversíveis das vias aéreas.

- Fármacos de ação prolongada (**salmeterol**, **formoterol**) na prevenção de broncoespasmos (p. ex., à noite ou com o exercício) em pacientes que necessitem de terapia de longo prazo com broncodilatadores.

Metilxantinas (Caps. 16 e 48)

A **teofilina** (1,3-dimetilxantina), também usada como etilenodiamina de teofilina (conhecida como **aminofilina**), é o principal fármaco terapêutico desta classe e tem sido usada há muito tempo como broncodilatador.³ Aqui a consideramos no contexto de doença respiratória, seu único uso terapêutico atualmente.

Mecanismos de ação

O mecanismo da teofilina ainda não está claro. O efeito relaxante sobre a musculatura lisa tem sido atribuído à inibição das isoenzimas da fosfodiesterase (PDE), com resultante aumento do AMPc e/ou do GMPc (Cap. 4, Fig. 4.10). No entanto, as concentrações necessárias para inibir as enzimas isoladas excedem a faixa terapêutica das concentrações plasmáticas.

O antagonismo competitivo da adenosina nos receptores A₁ e A₂ da adenosina (Cap. 16) pode contribuir, mas o inibidor da PDE **emprofilina**, um potente broncodilatador, não é um antagonista da adenosina.

A PDE tipo IV está implicada em células inflamatórias, e as metilxantinas podem ter certo efeito anti-inflamatório. (O **roflumilaste**, um inibidor da PDE tipo IV, é mencionado adiante no contexto de DPOC.)

A teofilina ativa a *histona desacetilase* (HDAC) e pode, portanto, reverter a resistência aos efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides (Barnes, 2006).

As metilxantinas são estimulantes do SNC (Cap. 48) e a estimulação respiratória pode ser benéfica em pacientes com DPOC e respiração reduzida, causando retenção de CO₂. A **cafeína** tem um nicho especial no tratamento da apneia da prematuridade (Cap. 48).

Efeitos adversos

Quando a teofilina é empregada na asma, seus outros efeitos (sobre o SNC, cardiovasculares, gastrointestinais e diuréticos) resultam em efeitos colaterais indesejáveis (p. ex., insônia, nervosismo). A faixa de concentração plasmática terapêutica é de 30-100 µmol/l, e os efeitos adversos são comuns com concentrações acima de 110 µmol/l; desse modo, há uma janela terapêutica relativamente estreita. Podem ocorrer importantes efeitos cardiovasculares e no SNC quando a concentração plasmática excede 200 µmol/l. O efeito cardiovascular mais sério são *arritmias* (principalmente durante a administração intravenosa de aminofilina), que podem ser fatais. Podem ocorrer *crises convulsivas* com concentrações de teofilina no limite superior da faixa terapêutica ou pouco acima dele, e podem ser fatais em pacientes com comprometimento da respiração por asma grave. A monitoração da concentração de teofilina é útil para a otimização da dose.



Usos clínicos da teofilina

- Em conjunção com esteroides, em pacientes cuja asma não responde adequadamente a agonistas β_2 -adrenérgicos.
- Em conjunção com esteroides na DPOC.
- Por via intravenosa (na forma de **aminofilina**, uma combinação de **teofilina** com **etilenodiamina** para aumentar sua solubilidade em água) na asma grave aguda.

Aspectos farmacocinéticos

A teofilina é administrada por via oral em preparação de liberação prolongada. A aminofilina pode ser dada por injeção intravenosa lenta de uma dose de ataque, seguida por infusão intravenosa.

A teofilina é bem absorvida do trato gastrointestinal. É metabolizada pelas enzimas P450 no fígado; a meia-vida média de eliminação é de cerca de 8 horas em adultos, mas há uma grande variação entre os indivíduos. A meia-vida aumenta com hepatopatia, insuficiência cardíaca e infecções virais e diminui nos grandes tabagistas (em decorrência de indução enzimática). Interações medicamentosas indesejáveis são clinicamente importantes: sua concentração plasmática diminui com fármacos que induzem as enzimas P450 (incluindo **rifampicina**, **fenitoína** e **carbamazepina**). A concentração aumenta por fármacos que inibem as enzimas P450, como **eritromicina**, **claritromicina**, **ciprofloxacino**, **diltiazem** e **fluconazol**. Isso é importante em vista da estreita janela terapêutica; os antimicrobianos, como a claritromicina, costumam ser iniciados quando os asmáticos são internados em razão de uma crise grave precipitada por infecção pulmonar, e se a dose de teofilina não for alterada, poderá sobrevir toxicidade grave.

Antagonistas de receptores muscarínicos

Os antagonistas de receptores muscarínicos são estudados em detalhes no [Capítulo 13](#). O principal composto usado como broncodilatador é o **ipratrópio**. Embora raramente usado em base regular na asma, ele pode ser útil para tosse causada por estímulos irritantes em tais pacientes.

O ipratrópio é um derivado quaternário da atropina. Ele não faz discriminação entre subtipos de receptores muscarínicos ([Cap. 13](#)), e é possível que seu bloqueio de autorreceptores M_2 nos nervos colinérgicos aumente a liberação de acetilcolina e reduza a eficácia de seu antagonismo nos receptores M_3 na musculatura lisa. Não é particularmente eficiente contra estímulos por alérgenos, mas inibe o aumento da secreção de muco que ocorre na asma e pode aumentar a depuração mucociliar das secreções brônquicas. Não tem efeito sobre a fase inflamatória tardia da asma.

É administrado em aerossol por inalação. Como composto nitrogênio quaternário, é altamente polar e não é bem absorvido na circulação ([Cap. 8](#)), limitando os efeitos sistêmicos. O efeito máximo ocorre depois de aproximadamente 30 minutos após a inalação e persiste por 3-5 horas. Tem poucos efeitos indesejáveis e, em geral, é seguro e

bem tolerado. Pode ser usado juntamente com agonistas β_2 -adrenérgicos. Ver o quadro clínico a seguir, para os usos clínicos. O **tiotropium** é semelhante; este é um fármaco de ação prolongada usado no tratamento de manutenção da DPOC (ver adiante).



Usos clínicos dos antagonistas de receptores muscarínicos inalados (p. ex., ipratrópio)

- Para asma, como coadjuvante dos antagonistas de receptores β_2 -adrenérgicos e esteroides.
- Para alguns pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, especialmente os fármacos de ação longa (p. ex., **tiotrópio**).
- Para broncospasmo precipitado por antagonistas dos β_2 -adrenérgicos.

Antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos

Os cisteinil-leucotrienos (LTC_4 , LTD_4 e LTE_4) atuam nos receptores $CysLT_1$ e $CysLT_2$ (Cap. 17), os quais são expressos na mucosa respiratória e nas células inflamatórias infiltrativas, mas a significância funcional de cada um ainda não foi esclarecida. Os fármacos da classe “lucaste” (**montelucaste** e **zafirlucaste**) antagonizam somente o receptor $CysLT_1$.

Os lucastes reduzem reações agudas à aspirina em pacientes sensíveis, mas não demonstram ser particularmente eficazes para a asma sensível à aspirina (pág. 348) na clínica. Inibem a asma induzida pelo exercício e diminuem respostas precoces e tardias a alérgeno inalatório. Eles relaxam as vias aéreas na asma leve, mas são menos eficazes que o salbut, com o qual sua ação é aditiva. Reduzem a eosinofilia do escarro, mas não há evidências claras de que modifiquem o processo inflamatório subjacente na asma crônica.

Os lucastes são administrados por via oral, em combinação com um corticosteroide inalatório, e geralmente não são bem tolerados; os efeitos adversos consistem principalmente em cefaleia e distúrbios gastrointestinais.

Antagonistas dos receptores H_1 da histamina

Embora os mediadores de mastócitos atuem na fase imediata da asma alérgica (Fig. 28.3) e em alguns tipos de asma induzida por exercício, os antagonistas dos receptores H_1 da histamina não têm lugar de rotina na terapia. Contudo, podem ser discretamente eficazes na asma atópica leve, especialmente quando esta é precipitada por liberação aguda de histamina em pacientes com alergia concomitante, como febre do feno intensa.

Agentes anti-inflamatórios

Glicocorticoides

Os glicocorticoides ([Cap. 33](#)) são os principais fármacos usados no tratamento da asma devido à sua ação anti-inflamatória. Não são broncodilatadores, mas impedem a progressão da asma crônica e são eficazes na asma grave aguda (ver quadro clínico, [pág. 351](#)).⁴

Ações e mecanismo

A base da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides é discutida no [Capítulo 33](#). Uma ação importante e de relevância para a asma é que eles restringem a proliferação clonal das células Th através da redução da transcrição do gene da IL-2 e diminuem a formação de citocinas, em particular as citocinas Th2, que recrutam e ativam eosinófilos e são responsáveis por promover a produção de IgE e a expressão de receptores de IgE. Os glicocorticoides também inibem a geração dos vasodilatadores PGE₂ e PGI₂ por inibirem a indução de COX-2 ([Cap. 17, Fig. 17.1](#)). Por indução da *anexina-1*,⁵ poderiam inibir a produção de leucotrienos e do fator ativador de plaquetas, embora não haja atualmente evidência direta de que a anexina-1 esteja envolvida na ação terapêutica dos glicocorticoides no ser humano.

Os corticosteroides inibem o influxo, induzido por alérgenos, de eosinófilos para o pulmão. Os glicocorticoides suprarregulam (*upregulate*) os receptores β_2 -adrenérgicos, diminuem a permeabilidade microvascular e reduzem indiretamente a liberação de mediadores dos eosinófilos, inibindo a produção de citocinas (p. ex., IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos) que ativam os eosinófilos. A redução da síntese de IL-3 (a citocina que regula a produção de mastócitos) pode explicar por que o tratamento de longo prazo com esteroides finalmente reduz o número de mastócitos na mucosa respiratória e, por isso, suprime a resposta de fase inicial a alérgenos e ao exercício.

Os glicocorticoides são, algumas vezes, ineficazes, mesmo em doses altas, por razões não completamente entendidas. Muitos mecanismos individuais poderiam contribuir para a resistência aos glicocorticoides. Vinculou-se este fenômeno ao número de receptores de glicocorticoides, mas, em algumas situações, outros mecanismos estão claramente em jogo – por exemplo, a redução da atividade da *histona desacetilase* (HDAC) pode ser importante nos tabagistas.

Os principais compostos usados são **beclometasona**, **budesonida**, **fluticasona**, **mometasona** e **ciclesonida**. São administrados por inalação por meio de um inalador com válvula medidora de dose ou inalador de pó seco, sendo atingido o efeito pleno sobre a hiper-responsividade brônquica somente depois de semanas ou meses de terapia. Os glicocorticoides orais ([Cap. 33](#)) são reservados para pacientes com doenças mais graves.

Efeitos adversos

São incomuns os efeitos indesejáveis graves com esteroides inalados. Podem ocorrer candidíase orofaríngea (sapinho; [Cap. 53](#)) (os linfócitos T são importantes na proteção contra infecção fúngica), bem como irritação da garganta e voz rouca, mas o uso de “espaçadores”, que diminuem a deposição orofaríngea do fármaco e aumentam a deposição nas vias aéreas, reduz esses problemas. Doses altas regulares de

glicocorticoides inalatórios podem produzir certa supressão da suprarrenal, particularmente em crianças, sendo necessário que elas carreguem um “cartão de esteroides” (Cap. 33). Isso é menos provável com fluticasona, mometasona e ciclesonida, pois esses fármacos são pouco absorvidos do trato gastrointestinal e passam por metabolismo pré-sistêmico quase completo. Os efeitos indesejáveis dos glicocorticoides orais são dados no [Capítulo 33](#) e [Figura 33.7](#).

Cromoglicato e nedocromila

Estes dois fármacos, de estrutura e propriedades químicas similares, quase não são usados atualmente para o tratamento da asma. Embora muito seguros, eles apresentam efeitos anti-inflamatórios fracos e curta duração de ação. São administrados por meio de inalação em forma de aerossóis ou pó seco e podem ser também usados topicamente para conjuntivite ou rinite alérgica. Não são broncodilatadores, não tendo efeito direto sobre a musculatura lisa nem inibindo as ações de qualquer dos estimulantes de musculatura lisa conhecidos. Administrados profilaticamente, eles reduzem as respostas asmáticas imediatas e de fase tardia e reduzem a hiper-reatividade brônquica.



Usos clínicos dos glicocorticoides na asma

- Os pacientes que necessitam de uso regular de broncodilatadores devem ser considerados para tratamento com glicocorticoides (p. ex., **beclometasona** inalada).
- Os pacientes afetados mais gravemente são tratados com fármacos inalados de alta potência (p. ex., **budesonida**).
- Os pacientes com exacerbações agudas de asma podem precisar de **hidrocortisona** intravenosa e **prednisolona** oral.
- Caso as condições clínicas estiverem em rápida deterioração, pode ser necessário usar a prednisolona oral em “curso de resgate” em qualquer estágio de gravidade.
- Para alguns asmáticos em estado grave é necessário tratamento prolongado com prednisolona oral, além dos broncodilatadores e esteroides inalatórios.

Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado. O cromoglicato é um “estabilizador de mastócitos”, impedindo liberação de histamina dos mastócitos. No entanto, essa não é a base para sua ação na asma, porque os compostos que são mais potentes que o cromoglicato para inibir a liberação de histamina dos mastócitos são ineficazes contra a asma.

O cromoglicato deprime os reflexos neuronais exacerbados desencadeados por estimulação dos “receptores de irritantes”, suprime a resposta das fibras C sensitivas à capsaicina e pode inibir a liberação de citocinas dos linfócitos T. Foram descritos vários outros efeitos sobre as células inflamatórias e mediadores envolvidos na asma.

Tratamento com anti-IgE

O **omalizumabe** é um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado. Tem efeito em pacientes com asma alérgica, bem como na rinite alérgica. Tem considerável interesse teórico (ver revisão de [Holgate et al., 2005](#)), mas é caro e seu lugar na terapêutica não está definido.

Asma aguda grave (estado de mal asmático)

A asma grave aguda é uma emergência médica que exige hospitalização. O tratamento inclui oxigênio (em alta concentração, geralmente 60% ou mais), inalação de salbut nebulizado, e hidrocortisona intravenosa seguida por um curso de prednisolona oral. Medidas adicionais ocasionalmente usadas incluem ipratrópio nebulizado, salbut ou aminofilina por via intravenosa, e antimicrobianos (se estiver presente infecção bacteriana). A monitoração é por PFER ou VEF₁ e por gasometria arterial e determinação da saturação de oxigênio.



Fármacos antiasmáticos agentes anti-inflamatórios

Glicocorticoides (para outros detalhes, ver Cap. 32)

- Reduzem o componente inflamatório na asma crônica e são salvadores no estado de mal asmático (asma grave aguda).
- Não impedem a resposta imediata ao alérgeno ou a outros estímulos.
- O mecanismo de ação envolve diminuição da formação de citocinas, particularmente as geradas por linfócitos Th2, diminuição da ativação dos eosinófilos e outras células inflamatórias.
- São administrados por inalação (p. ex., **beclometasona**); os efeitos indesejáveis sistêmicos são incomuns em doses moderadas, mas podem ocorrer candidíase oral e problemas de voz. Podem ocorrer efeitos sistêmicos com altas doses, mas são menos prováveis com a **mometasona** em razão de seu metabolismo pré-sistêmico. Na asma em deterioração, administra-se também um glicocorticoide oral (p. ex., **prednisolona**) ou **hidrocortisona** intravenosa.

Emergências alérgicas

Anafilaxia (Cap. 6) e *angioedema* são emergências envolvendo obstrução aguda das vias aéreas; a **epinefrina** (adrenalina) potencialmente salva a vida. Administrada por via intramuscular (ou ocasionalmente por via intravenosa, como na anafilaxia que ocorre associadamente à anestesia geral). Pacientes com risco de anafilaxia aguda, por exemplo, por alergia a alimentos ou picadas de insetos, podem autoadministrar epinefrina intramuscular usando uma seringa automática. Também estão indicados oxigênio, um anti-histamínico tal como a **clorfeniramina** e a hidrocortisona.

O angioedema é a ocorrência intermitente de edema focal da pele ou de órgãos intra-abdominais causado por extravasamento de plasma dos capilares. Mais frequentemente, é leve e “idiopático”, mas pode ocorrer como parte de reações alérgicas agudas, quando, em geral, é acompanhado por urticária causada por liberação de histamina dos mastócitos. Se a laringe for envolvida, colocará a vida em risco; edema da cavidade peritoneal pode ser muito doloroso e simular uma emergência cirúrgica. Pode ser causado por fármacos, especialmente *inibidores da enzima conversora de angiotensina* – talvez porque bloqueiem a ativação de peptídeos como a bradicinina (Cap. 18) –, e pela aspirina e pelos fármacos relacionados em pacientes que sejam sensíveis à aspirina (Cap. 26). A forma hereditária se associa à falta de inibidor da C1 esterase – a C1 esterase é uma enzima que degrada o componente C1 do complemento (Cap. 6). O **ácido tranexâmico** (Cap. 24) ou o **danazol** (Cap. 35) podem ser usados para prevenir crises em pacientes com edema angioneurótico hereditário, e a administração de inibidor da C1 esterase parcialmente purificada ou de plasma fresco, com anti-histamínicos e glicocorticoides, pode interromper crises agudas. O **icatibanto**, um antagonista peptídico do receptor B₂ da bradicinina (Cap. 18), é eficaz para crises agudas de angioedema hereditário. Administrado por via subcutânea, ele pode causar náusea, dor abdominal e obstrução nasal.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um grande problema de saúde pública – projeções recentes sugerem que seja a terceira causa de morte desde 2012. O tabagismo é a causa principal e está aumentando no mundo em desenvolvimento. A poluição do ar, também etiologicamente importante, também está aumentando e há uma necessidade imensa não satisfeita de fármacos eficazes. Apesar disso, a DPOC tem recebido menos atenção que a asma. Um ressurgimento do interesse em novas abordagens terapêuticas (Barnes, 2008) ainda deve trazer resultados, mas há vários caminhos promissores.

Quadro clínico

O quadro clínico se inicia com crises de tosse matinal durante o inverno e evolui para tosse crônica com exacerbações intermitentes, muitas vezes iniciadas por uma infecção das vias aéreas superiores, quando o escarro se torna purulento. Há dispneia progressiva. Alguns pacientes têm um componente reversível de obstrução do fluxo de ar identificável por melhora do VEF1 após uma dose de broncodilatador. Hipertensão pulmonar (Cap. 22) é uma complicação tardia, causando sintomas de insuficiência cardíaca (*cor pulmonale*). As exacerbações podem ser complicadas por insuficiência respiratória (*i.e.*, redução da $P_{A_{O_2}}$), exigindo internação e cuidados intensivos. Traqueostomia e ventilação artificial, conquanto prolongando a sobrevida, podem servir apenas para trazer uma vida infeliz ao paciente.

Patogênese

Há fibrose das pequenas vias aéreas, resultando em obstrução e/ou destruição de

alvéolos e de fibras de elastina no parênquima pulmonar. Estas últimas características são marcas do enfisema,⁶ que se pensa terem como causa proteases, inclusive a elastase, liberadas durante a resposta inflamatória. Há inflamação crônica (“bronquite”), predominantemente nas pequenas vias aéreas e no parênquima pulmonar, caracterizando-se por aumento do número de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T. Os mediadores inflamatórios não têm sido definidos tão claramente quanto na asma. Os mediadores lipídicos, peptídeos inflamatórios, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento estão todos implicados (Barnes, 2004).

Princípios do tratamento

Abandonar o tabagismo (Cap. 46) torna mais lenta a progressão da DPOC. Os pacientes devem ser imunizados contra influenza e *Pneumococcus* porque infecções superpostas por esses organismos são potencialmente letais. Os glicocorticoides, em geral, não têm efeito, contrariamente ao que ocorre na asma, mas vale a pena a tentativa de tratamento com glicocorticoides porque a asma pode coexistir com DPOC e não ser percebida. Esse contraste com asma é intrigante porque, em ambas as doenças, são ativados múltiplos genes inflamatórios e se pode esperar que sejam desativados pelos glicocorticoides. A ativação dos genes inflamatórios resulta da acetilação de histonas nucleares em torno das quais o DNA se enrola. A acetilação abre a estrutura da cromatina, permitindo que prossigam a transcrição genética e a síntese de proteínas inflamatórias. A HDAC desacetila histonas e suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias. Os corticosteroides recrutam HDAC para genes ativados, desativando a transcrição de genes inflamatórios (Barnes *et al.*, 2004). Há uma ligação entre intensidade da DPOC (mas não da asma) e redução da atividade de HDAC no tecido pulmonar (Ito *et al.*, 2005); além disso, a atividade de HDAC é inibida pelo estresse oxidativo relacionado ao tabagismo, o que pode explicar a falta de eficácia dos glicocorticoides na DPOC.

Os broncodilatadores de ação prolongada proporcionam benefício modesto, mas não alteram a inflamação subjacente. Nenhum tratamento atualmente permitido reduz a progressão da DPOC ou suprime a inflamação em pequenas vias aéreas e no parênquima pulmonar. Vários novos tratamentos que visam ao processo inflamatório estão em desenvolvimento clínico (Barnes, 2013). Alguns, como os antagonistas das quimiocinas, são direcionados contra o influxo de células inflamatórias para as vias aéreas e parênquima pulmonar, enquanto outros visam às citocinas inflamatórias, como o TNF- α . Os inibidores da PDE IV são promissores e o **roflumilaste** está licenciado como adjunto dos broncodilatadores para pacientes com DPOC grave e exacerbações frequentes. Outros fármacos que inibem a sinalização celular (Caps. 3 e 5) incluem os inibidores da proteína quinase ativada por mitógenos p38, fator nuclear $\kappa\beta$ e fosfoinositida-3 quinase- γ . Abordagens mais específicas são administração de antioxidantes, inibidores do NO sintase induzível e antagonistas do leucotrieno B₄. Outros tratamentos têm o potencial de combater a hipersecreção de muco, e há uma busca por serina-proteases e inibidores da metaloprotease da matriz para impedir a destruição pulmonar e o desenvolvimento de enfisema.

Aspectos específicos do tratamento

Os broncodilatadores inalatórios com ação curta e longa podem ser paliativos úteis em pacientes com componente reversível. Os principais fármacos com ação curta são o ipratrópio e o salbut; os fármacos com ação prolongada incluem **tiotrópio** e **salmeterol** ou **formoterol** (Caps. 13 e 14). A teofilina (Cap. 16) pode ser administrada por via oral, mas não se tem certeza do seu benefício. Seu efeito estimulante respiratório pode ser útil para pacientes que tendem a reter CO₂. Outros estimulantes respiratórios (p. ex., **doxapram**) são eventualmente usados por curto período na insuficiência respiratória aguda (p. ex., no pós-operatório), mas têm sido amplamente substituídos por suporte ventilatório mecânico (ventilação com pressão positiva intermitente).

A oxigenoterapia em longo prazo administrada em domicílio prolonga a vida em pacientes com doença grave e hipoxemia (pelo menos se não fumarem – um incêndio por oxigênio não é um modo agradável de morrer).

Exacerbações agudas

As exacerbações agudas de DPOC são tratadas com O₂ inalado numa concentração (inicialmente, pelo menos) de apenas 24% de O₂, ou seja, apenas pouco acima da concentração atmosférica de O₂ (aproximadamente 20%). A necessidade de cautela é pelo risco de precipitar a retenção de CO₂ em consequência do bloqueio do impulso hipóxico para a respiração. Monitoram-se os gases arteriais e a saturação de oxigênio tecidual, e o O₂ inspirado é em seguida devidamente ajustado. Caso haja evidência de infecção, empregam-se antimicrobianos de amplo espectro, incluindo atividade contra *Haemophilus influenzae* (p. ex., **cefuroxima**; Cap. 51). Os broncodilatadores inalatórios podem proporcionar certa melhora sintomática.

Embora de modesta eficácia, é rotineira a administração de um glicocorticoide sistemicamente ativo (hidrocortisona intravenosa ou prednisolona oral). Os esteroides inalatórios não influenciam o declínio progressivo da função pulmonar em pacientes com DPOC, mas realmente melhoram a qualidade de vida, provavelmente em decorrência de modesta redução das internações.

Surfactantes

Os surfactantes pulmonares atuam não através da ligação a alvos específicos, mas, sim, através da diminuição da tensão de superfície do fluido que reveste os alvéolos, permitindo a entrada de ar. São eficazes na profilaxia e no tratamento da *síndrome da angústia respiratória* em recém-nascidos, em especial prematuros nos quais a produção de surfactante endógeno é deficiente. Exemplos incluem **beractanto** e **poractanto alfa**, que são derivados do surfactante pulmonar fisiológico. São administrados diretamente na árvore traqueobrônquica através de cânula endotraqueal. (As mães de prematuros são ocasionalmente tratadas com glicocorticoides antes do parto na tentativa de acelerar a maturação do pulmão fetal e minimizar a incidência deste distúrbio.)

Tosse

A tosse é um reflexo protetor que retira material estranho e secreções dos brônquios e bronquíolos. É um efeito adverso muito comum dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, caso em que o tratamento geralmente é substituí-los por um fármaco alternativo, com frequência um antagonista dos receptores da angiotensina, que tem menos probabilidade de causar efeitos adversos (Cap. 22). Pode ser desencadeada por inflamação do trato respiratório, por exemplo, por asma não diagnosticada ou refluxo crônico com aspiração, ou por neoplasia. Nestes casos, algumas vezes são úteis os supressores da tosse (antitussígenos), por exemplo, para a tosse seca e dolorosa associada ao carcinoma brônquico. Devem, no entanto, ser evitados em casos de infecção pulmonar crônica, pois podem causar espessamento indesejável e retenção de escarro, e na asma, em razão do risco de depressão respiratória.

Fármacos usados para tosse

Os analgésicos opioides são os fármacos antitússicos mais eficazes utilizados na prática clínica (Cap. 42). Atuam por um efeito mal definido no tronco encefálico, deprimindo um “centro da tosse” ainda menos bem definido, e suprimem a tosse em doses abaixo das necessárias para alívio de dor. Os usados como supressores da tosse apresentam ações analgésicas e provocadoras de dependência mínimas. Estão sendo avaliados novos análogos de opioides que suprimem a tosse por inibição da liberação de neuropeptídeos excitatórios através de uma ação sobre os receptores μ (Tabela 42.2) nos nervos sensitivos dos brônquios.

A **codeína** (metilmorfina) é um opioide fraco (Cap. 42) com consideravelmente menor tendência para causar dependência do que um opioide forte, e é um supressor moderado da tosse. Ela diminui as secreções nos bronquíolos, o que espessa o escarro, e inibe a atividade ciliar. A obstipação é comum. O **dextrometorfano** (um inibidor não seletivo da captura de serotonina e agonista do receptor sigma 1) e a **folcodina** têm menos efeitos adversos que a codeína. A depressão respiratória é um risco com todos os fármacos supressores de tosse com ação central. A **morfina** é usada para o cuidado paliativo em casos de câncer pulmonar associado à tosse angustiante.

Referências e leitura complementar

Geral

Barnes, P. J. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 2011; 242:SI31–SI50.

Bezemer, G. F.G., Sagar, S., van Bergenhenegouwen, J., et al. Dual role of toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64:337–358. (Atualização sobre o papel dos TLRs na asma e na DPOC onde se discutem estes como alvos nas doenças das vias aéreas. Terapias com agonista antagonista e TLRs ou adjuvantes poderiam ser argumentados com relação à eficácia. Por causa do possível papel duplo dos TLRs em doenças das vias aéreas com sintomas e fatores de risco comuns, mas com mecanismos imunológicos diferentes, deve se tomar cuidado durante a criação de terapias pulmonares baseadas nos TLR)

Korkmaz, B., Horwitz, M. S., Jenne, D. E., Gauthier, F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62:726–759. (Descreve as funções destas proteases, seu papel nas doenças humanas e discute como identificar novas terapias; também descreve como modelos experimentais em primatas não humanos podem contribuir)

Melo, R. C.N., Liu, L., Xenakis, J. J. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy*. 2013; 68:274–284.

van der Velden, V. H.J., Hulsmann, A. R. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation*. 1999; 6:145–159. (Revisão)

Velasquez, R., Teran, L. M. Chemokines and their receptors in the allergic airway inflammatory process. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2011; 41:76–88.

Asma

Berry, M., Hargadon, B., Morgan, A., et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur. Respir. J.* 2005; 25:986–991. (O óxido nítrico alveolar como uma medida da inflamação das vias aéreas distais)

BTS/SIGN (British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network), 2012. British Guideline on Management of Asthma. <www.brit-thoracic.org.uk>(acessado em Abril de 2013).

Pelaia, G., Cuda, G., Vatrella, A., et al. Mitogen-activated protein kinases and asthma. *J. Cell. Physiol.* 2005; 202:642–653. (Revisa o envolvimento das proteínas quinases ativadas por mitógenos na patogênese da asma e discute seus possíveis papéis como alvos moleculares para fármacos antiasmáticos)

Wadsworth, S. J., Sandford, A. J. Personalised medicine and asthma diagnostics/management. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13:118–129.

Walter, M. J., Holtzman, M. J. A centennial history of research on asthma pathogenesis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 32:483–489.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Barnes, P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56:515–548. (A identificação dos mediadores inflamatórios e o entendimento de suas interações são importantes para o desenvolvimento de tratamentos anti-inflamatórios para essa importante doença)

Barnes, P. J. Frontrunners in novel pharmacotherapy of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8:300–307. (Discute os candidatos que podem inibir a inflamação e reduzir a progressão do DPOC; os mais promissores são fármacos teofilina-símiles (!), novos antioxidantes e macrolídeos não antibióticos)

Barnes, P. J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013; 12:543–559.

Barnes, P. J., Ito, K., Adcock, I. M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet*. 2004; 363:731–733. (A hipótese de que, nos pacientes com DPOC, a HDAC é prejudicada pelo tabagismo e pelo estresse oxidativo, levando a uma diminuição da resposta aos corticosteroides; ver também Ito et al., 2005, adiante)

Ito, K., Ito, M., Elliott, W. M., et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1967–1976. (Há uma ligação entre a gravidade da DPOC e a redução na atividade da HDAC dos tecidos pulmonares)

Tosse

Morice, A. H., Kastelik, J. A., Thompson, R. Cough challenge in the assessment of cough reflex. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52:365–375.

Reynolds, S. M., Mackenzie, A. J., Spina, D., Page, C. P. The pharmacology of cough. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; 25:569–576. (Discute os mecanismos fisiopatológicos da tosse e as implicações para o desenvolvimento de novos fármacos antitussígenos)

Fármacos e aspectos terapêuticos

Barnes, P. J. How corticosteroids control inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148:245–254.

Ben-Noun, L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Safety.* 2000; 23:143–164. (Vários efeitos farmacológicos pulmonares adversos)

Cazzola, M., Page, C. P., Calzetta, L., Matera, M. G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64:450–504.

Conti, M., Beavo, J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Ann. Rev. Biochem.* 2007; 76:481–511.

Giri, S. N. Novel pharmacological approaches to manage interstitial lung fibrosis in the twenty first century. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43:73–95. (Revisa algumas estratégias que incluem a manutenção dos níveis intracelulares do nicotinamida adenina dinucleotídeo [NAD⁺] e do ATP, o bloqueio do fator de crescimento transformador e das integrinas, os antagonistas dos receptores do fator ativador β de plaquetas e os inibidores da óxido nítrico sintase)

Holgate, S. T., Djukanovic, R., Casale, T., Bousquet, J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35:408–416. (Revisa o mecanismo e os estudos clínicos)

Lewis, J. F., Veldhuizen, R. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65:613–642.

¹Conhecida como maldição de Ondina. Ondina era uma ninfa aquática que se apaixonou por um mortal. Quando ele se mostrou infiel, o rei das ninfas da água lançou-lhe uma maldição – ele precisava ficar acordado para respirar. Quando finalmente foi vencido pelo cansaço, caiu no sono e morreu.

²William Osler, decano dos clínicos americanos e britânicos do século XIX, escreveu que “o asmático arqueja até a idade avançada” – isso numa época em que o fármaco mais eficaz que ele poderia oferecer era fumar cigarros de estramônio, uma erva medicinal cujos efeitos antimuscarínicos eram compensados pela irritação direta causada pela fumaça. Seu uso persistiu em escolas particulares inglesas até os anos 1950, como pôde atestar um dos autores – para inveja de seus colegas contemporâneos!

³Há mais de 200 anos, William Withering recomendava “café bem forte” como remédio para a asma. O café contém cafeína, uma metilxantina correlata.

⁴Em 1900, Solis-Cohen relatou que suprarenais secas de boi tinham atividade antiasmática. Ele observou que o extrato não servia agudamente para “abreviar o paroxismo”, mas era “útil em evitar a recorrência de paroxismos”. Erroneamente tomado como o primeiro relato sobre o efeito da epinefrina, sua arguta observação foi provavelmente a primeira sobre a eficácia dos esteroides na asma.

⁵Previamente conhecida como lipocortina-1 – a nomenclatura foi mudada a fim de adequar-se aos mais recentes dados de

genômica, que indicam que há aproximadamente 30 membros nesta família!

⁶Algumas vezes associado à DPOC, o enfisema é uma condição patológica na qual o parênquima pulmonar é destruído e substituído por espaços aéreos que coalescem para formar algo similar a bolhas no tecido pulmonar.

O rim e o sistema urinário

Considerações gerais

Montaremos o cenário com um sucinto esboço da fisiologia renal com base na unidade funcional do rim – o néfron – antes de descrever os fármacos que afetam a função renal. Enfatizamos os diuréticos – fármacos que aumentam a excreção de íons Na^+ e água e reduzem a pressão sanguínea arterial. Consideramos também, de maneira breve, outros fármacos utilizados no tratamento de pacientes com insuficiência renal e distúrbios do trato urinário.

Introdução

Os principais fármacos que funcionam alterando a função renal – os diuréticos – são cruciais para o controle de doenças cardiovasculares ([Caps. 21 e 22](#)), bem como para pacientes com doença renal. Os rins são os principais órgãos pelos quais os fármacos e seus metabólitos são eliminados do organismo ([Cap. 9](#)), e, portanto, os esquemas posológicos de muitos fármacos precisam ser adaptados em pacientes com comprometimento da função renal. Além disso, os rins são alvo de vários tipos de toxicidade medicamentosa ([Cap. 57](#)) devido, em parte, à elevada concentração de fármacos e seus metabólitos em alguns tecidos renais. Os anti-hipertensivos (comumente indicados na doença renal) são enfocados no [Capítulo 22](#); os imunossupressores (eficazes em várias doenças que podem causar insuficiência renal e cruciais após transplante) no [Capítulo 26](#); e os antibacterianos (usados para tratar infecções renais e do trato urinário) no [Capítulo 51](#). Os fármacos, bem como os procedimentos cirúrgicos, também são usados para tratar distúrbios do trato urinário inferior que comumente causam retenção urinária ou incontinência. Pacientes com anemia devido à insuficiência renal crônica se beneficiam com a **epoetina** ([Cap. 25](#)).

Visão geral da função renal

A principal função do rim é manter a constância do “meio interno”, eliminando produtos inservíveis e regulando o volume, o conteúdo de eletrólitos e o pH do líquido extracelular em face da ingestão variável na dieta e outras demandas ambientais (p. ex., climáticas).

Os rins recebem cerca de um quarto do débito cardíaco. Das várias centenas de litros de plasma que os atravessam a cada dia, filtram (no ser humano de 70 kg) aproximadamente 120 litros por dia, 11 vezes o volume total do líquido extracelular. Esse

filtrado é semelhante ao plasma, com exceção da ausência de proteína. Ao atravessar o túbulo renal, são reabsorvidos cerca de 99% da água filtrada e grande parte do Na⁺ filtrado; o fluido tubular recebe também algumas substâncias que são secretadas a partir do sangue. Por fim, em condições normais, a cada 24 horas elimina-se aproximadamente 1,5 litro na forma de urina ([Tabela 29.1](#)).

Tabela 29.1

Reabsorção de líquido e solutos no rim^a

	Filtrado/dia	Eliminado/dia ^b	Porcentagem reabsorvida
Na ⁺ (mmol)	25.000	150	99 ou mais
K ⁺ (mmol)	600	90	93 ou mais
Cl ⁻ (mmol)	18.000	150	99 ou mais
HCO ₃ ⁻ (mmol)	4.900	0	100
Total de solutos (mosmol)	54.000	700	87
H ₂ O (litros)	180	-1,5	99 ou mais

^aValores típicos para adultos jovens saudáveis: fluxo sanguíneo renal, 1.200 ml/min (20-25% do débito cardíaco); fluxo plasmático renal, 660 ml/min; taxa de filtração glomerular, 125 ml/min.

^bEstes números são típicos de indivíduos que possuem uma dieta ocidental. O rim elimina mais ou menos de cada uma dessas substâncias para manter a constância do meio interno, de modo que, numa dieta hipossódica (p. ex., dos índios Yanomami da bacia superior do Amazonas), a eliminação de NaCl pode ser reduzida a menos de 10 mmol/dia! No outro extremo, indivíduos que vivem em certas comunidades pesqueiras no Japão comem (e, portanto, eliminam) várias centenas de mmol/dia.

Cada rim consiste em um córtex externo, uma medula interna e uma pelve oca, que desemboca no ureter. A unidade funcional é o néfron, do qual há aproximadamente $1,4 \times 10^6$ em cada rim (aproximadamente metade deste número em pessoas com hipertensão), com variação considerável entre indivíduos e com um declínio relacionado à idade.

Estrutura e função do néfron

Cada néfron consiste em um *glomérulo*, *túbulo proximal*, *alça de Henle*, *túbulo contorcido distal* e *ducto coletor* – [Figura 29.1](#). O glomérulo consiste em um tufo de capilares que se projetam a uma extremidade dilatada do túbulo renal. A maioria dos néfrons situa-se majoritariamente ou inteiramente no córtex. Os restantes 12%, chamados *néfrons justamedulares*, têm seus glomérulos e túbulos contorcidos próximos à junção entre medula e córtex, e suas alças de Henle passam profundamente à medula.

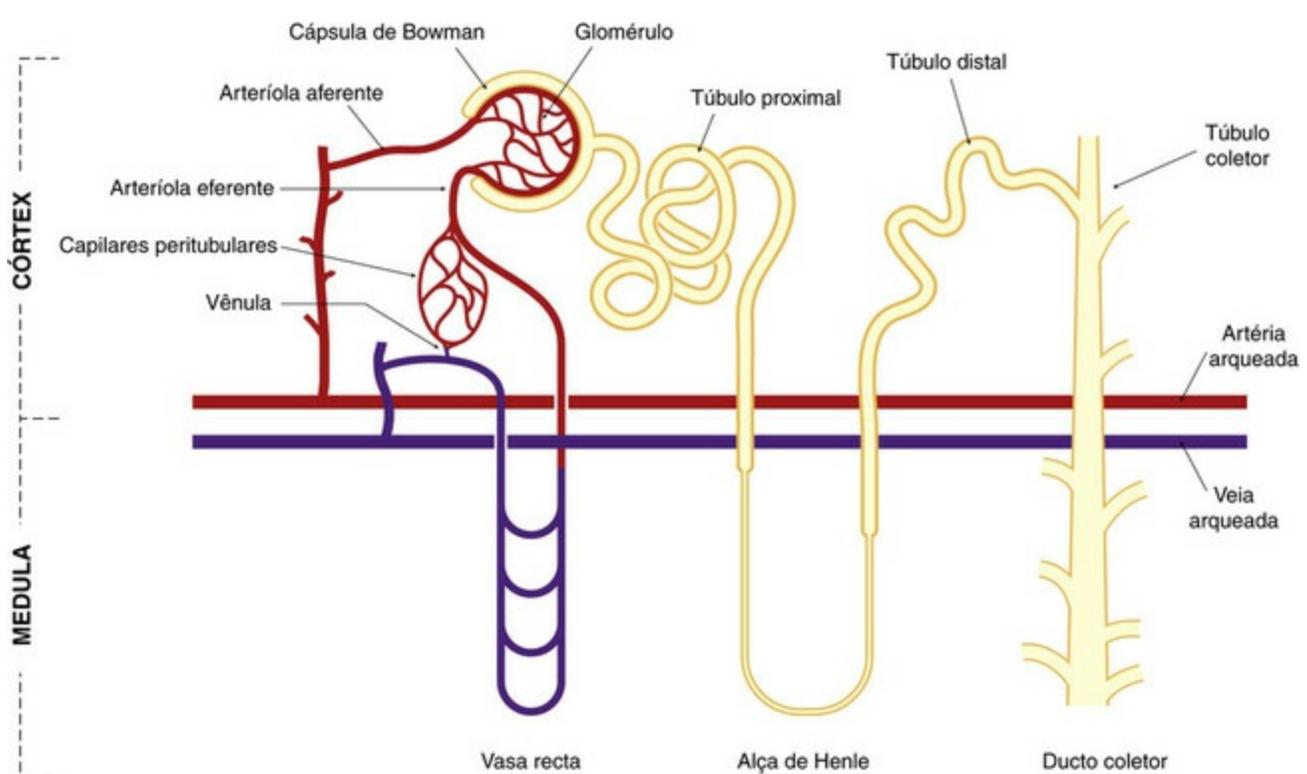


FIG. 29.1 Diagrama simplificado de um néfron justamedular e sua irrigação sanguínea. Os túbulos e vasos são mostrados em separado para maior clareza. No rim, a rede capilar peritubular cerca os túbulos contorcidos, e o túbulo contorcido distal passa junto do glomérulo, entre as arteríolas aferente e eferente. (Esta particularidade aparece com mais detalhes na [Fig. 29.2.](#))

Irrigação do néfron

Os néfrons possuem a característica especial de ter dois leitos capilares em série entre si ([Fig. 29.1](#)). A arteríola aferente de cada néfron cortical ramifica-se para formar o glomérulo; os capilares glomerulares coalescem na arteríola eferente, que, por sua vez, ramifica-se para formar uma segunda rede capilar no córtex em torno dos túbulos contorcidos e alças de Henle antes de convergir em vênulas e daí em veias renais. Diferentemente, as arteríolas eferentes dos néfrons justamedulares formam alças de vasos (*vasa recta*) que penetram profundamente na medula junto com as alças de Henle finas e desempenham um papel fundamental nas trocas de contracorrente (ver adiante).

Aparelho justaglomerular

A junção de arteríola aferente, arteríola eferente e túbulo contorcido distal perto do glomérulo forma o aparelho justaglomerular ([Fig. 29.2](#)). Nesse ponto, existem células especializadas tanto na arteríola aferente quanto no túbulo. Estas últimas, denominadas células da *mácula densa*, respondem a alterações no fluxo e na composição do fluido tubular e controlam a liberação de *renina* das células granulares especializadas contendo renina na arteríola aferente ([Cap. 22](#)). Vários mediadores químicos também influenciam a secreção de renina, incluindo os agonistas β_2 -adrenérgicos, as prostaglandinas vasodilatadoras e a inibição de retroalimentação pela angiotensina II atuando sobre os receptores AT_1 ([Fig. 22.4](#)). O papel do aparelho justaglomerular no controle do equilíbrio de Na^+ é abordado adiante.

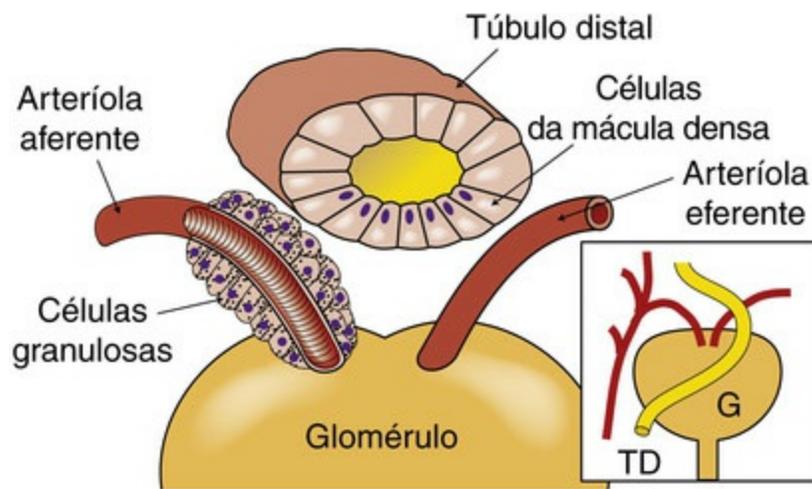


FIG. 29.2 Aparelho justaglomerular.

As seções separadas mostram as células granulosas contendo renina em torno da arteríola aferente e as células da mácula densa no túbulo contorcido distal. O detalhe mostra as relações gerais entre as estruturas. TD, túbulo distal; G, glomérulo.

Filtração glomerular

O líquido é retirado dos capilares para a cápsula tubular (cápsula de Bowman) por força hidrodinâmica que recebe oposição da pressão oncótica das proteínas do plasma, às quais os capilares glomerulares são impermeáveis. Todos os constituintes do plasma com baixo peso molecular aparecem no filtrado, enquanto a albumina e as proteínas maiores ficam retidas no sangue.

Função tubular

O ápice (superfície luminal) de cada célula tubular é cercado por uma junção oclusiva, como em todos os epitélios. Esta é uma região especializada de membrana que separa o espaço intercelular da luz. O movimento de íons e água que passam pelo epitélio pode ocorrer *através* das células (via transcelular) e *entre* as células através das junções oclusivas (via paracelular). Um tema comum é que a energia gasta para bombear o Na^+ para fora da célula através da Na^+/K^+ -ATPase, situada na membrana celular basolateral e o gradiente de Na^+ resultante da concentração, alimenta a entrada do Na^+ da luz através de vários transportadores que facilitam a entrada de Na^+ acoplada com o movimento de outros íons. Esse movimento acontece na mesma direção do Na^+ , caso em que são denominados de *simportadores* ou *cotransportadores*, ou na direção oposta, caso em que são denominados de *antiportadores*. Esses transportadores variam em diferentes partes do néfron, como descrito a seguir.

Túbulo contorcido proximal

O epitélio do túbulo contorcido proximal é “frouxo”, isto é, as junções oclusivas não são, afinal, tão “ocludentes”, sendo permeáveis a íons e água, permitindo o fluxo passivo em ambas as direções. Isso impede a formação de gradientes de concentração expressivos; desse modo, embora aproximadamente 60-70% da reabsorção de Na^+ ocorra no túbulo

proximal, esta transferência é acompanhada por absorção passiva de água, de modo que o líquido que sai do túbulo proximal continua aproximadamente isotônico em relação ao filtrado glomerular.

Alguns dos processos de transporte no túbulo proximal são mostrados nas Figuras 29.3-29.5. O mecanismo mais importante para entrada de Na^+ nas células tubulares proximais a partir do filtrado ocorre por troca de Na^+/H^+ (Fig. 29.5). A anidrase carbônica intracelular é essencial para a produção de H^+ para secreção na luz. O Na^+ é reabsorvido do fluido tubular para o citoplasma das células tubulares proximais em troca do H^+ citoplasmático. É depois transportado para fora das células até o interstício através da Na^+/K^+ -ATPase (bomba de sódio) na membrana basolateral. Esse é o principal mecanismo de transporte ativo do néfron em termos de consumo de energia. O Na^+ reabsorvido se difunde depois para os vasos sanguíneos.

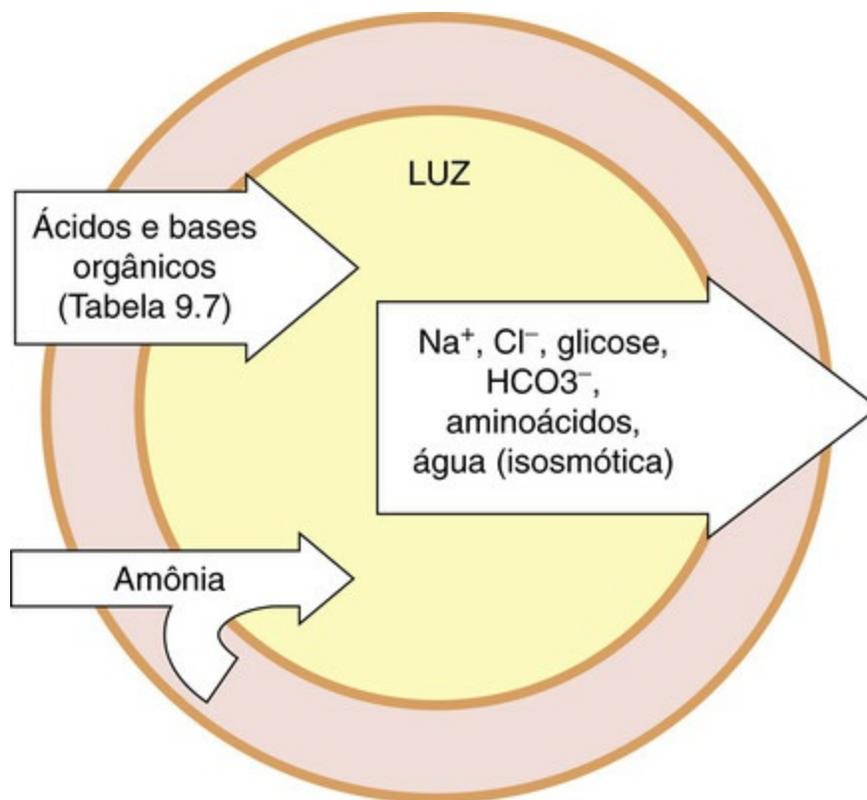
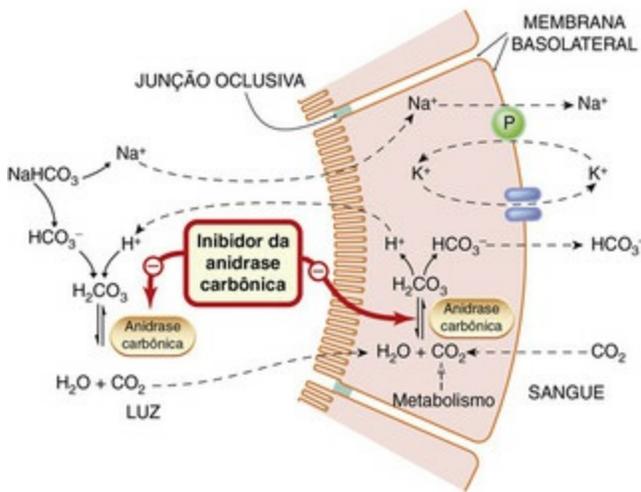
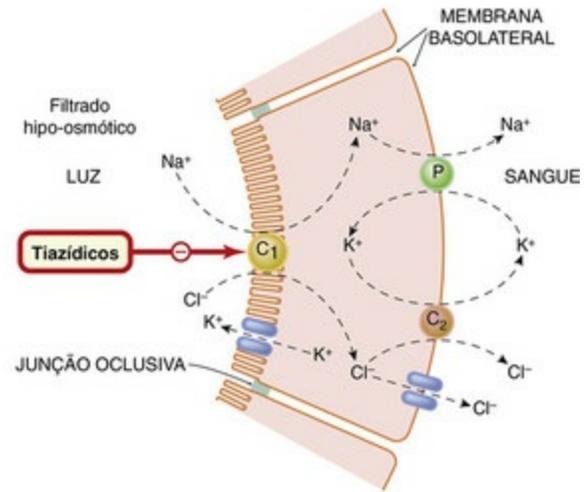
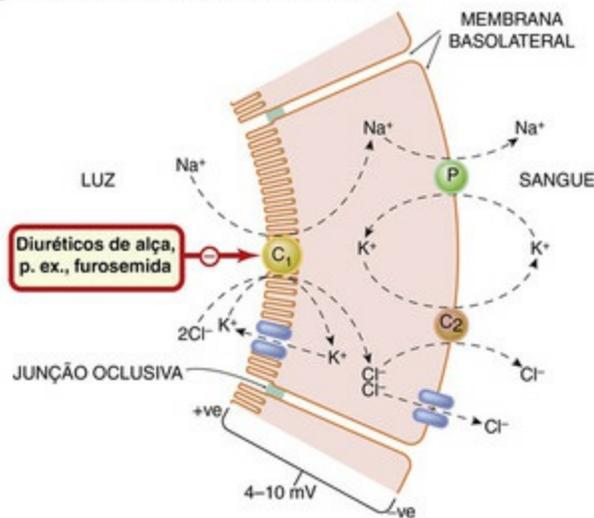
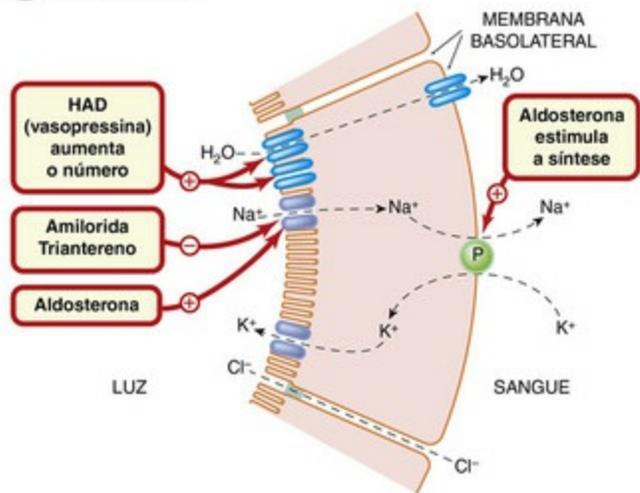


FIG. 29.3 Processos de transporte no túbulo contorcido proximal.

A principal força propulsora para a absorção de solutos e água da luz é a Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral das células tubulares. Muitos fármacos são secretados no túbulo proximal (Cap. 9). (Redesenhado de Burg 1985, pp 145-175 in *The Kidney*, third ed., Brenner BM, Rector FC (eds), WB Saunders, Philadelphia.)

A Túbulo proximal**C** Túbulo distal**B** Ramo ascendente da alça de Henle**D** Túbulo coletor**FIG. 29.5** Efeito de fármacos no transporte iônico tubular renal.

[A] Reabsorção do íon bicarbonato no túbulo contorcido proximal, mostrando a ação dos inibidores da anidrase carbônica. [B] Transporte de íons no ramo ascendente espesso da alça de Henle, mostrando o local de ação dos diuréticos de alça. [C] Transporte de sal no túbulo contorcido distal, mostrando o local de ação dos diuréticos tiazídicos. [D] Ações de hormônios e fármacos sobre o túbulo coletor. As células são impermeáveis à água na ausência de hormônio antidiurético (HAD) e ao Na^+ na ausência de aldosterona. Esta última atua sobre um receptor nuclear dentro da célula tubular e sobre receptores de membrana. (Adaptado de Greger, 2000.)

▼ O bicarbonato é normalmente reabsorvido por completo no túbulo proximal. Isso é obtido por combinação com prótons, produzindo ácido carbônico, que se dissocia até formar dióxido de carbono e água – uma reação catalisada pela anidrase carbônica presente na bordadura em escova luminal das células do túbulo proximal (Fig. 29.5A) – seguindo-se reabsorção passiva do dióxido de carbono dissolvido.¹ A remoção seletiva de bicarbonato de sódio, com água acompanhando, no início do túbulo proximal causa elevação secundária da concentração de íons cloreto. A difusão de cloreto a favor do seu gradiente de concentração através de *shunt* paracelular leva, por sua vez, a uma diferença de potencial positiva na luz, o que favorece a reabsorção de sódio. O outro mecanismo envolvido no movimento através da via paracelular é a secreção dos íons

sódio pela Na^+/K^+ ATPase para o espaço intercelular lateral, elevando discretamente a sua osmolalidade em razão da estequiometria $3\text{Na}^+:2\text{K}^+$ do transportador. Isso leva ao movimento osmótico de água através da junção oclusiva, causando, por sua vez, reabsorção de sódio por convecção (dragagem de solvente).

¹A reação é reversível, e a enzima (como qualquer catalisador) não altera o equilíbrio, apenas acelera a velocidade da reação. As concentrações dentro da célula são tamanhas que o dióxido de carbono se combina com água para produzir ácido carbônico: a mesma enzima (anidrase carbônica) também catalisa esta reação (Fig. 29.5A).

Muitos ácidos e bases orgânicos são secretados ativamente do sangue para o túbulo por transportadores específicos (ver adiante, Fig. 29.3 e Cap. 9).

Depois da passagem pelo túbulo proximal, o líquido tubular (agora 30-40% do volume original do filtrado) passa para a alça de Henle.

Alça de henle, multiplicador e trocador medular de contracorrente

A alça de Henle consiste em partes descendentes e ascendentes (Figs. 29.1 e 29.4), tendo a parte ascendente segmentos espesso e delgado. Esta parte do néfron possibilita ao rim eliminar urina mais ou menos concentrada que o plasma e, por isso, regular o equilíbrio osmótico do organismo como um todo. As alças de Henle dos néfrons justamedulares funcionam como multiplicadores de contracorrente, e os *vasa recta*, como trocadores de contracorrente. O NaCl é ativamente reabsorvido no ramo ascendente espesso, causando hipertonicidade do interstício. No ramo descendente, a água sai e o fluido tubular torna-se progressivamente mais concentrado à medida que se aproxima da extremidade inferior da alça.

▼ O *ramo descendente* é permeável à água, que sai passivamente porque o líquido intersticial da medula é mantido hipertônico pelo sistema concentrador de contracorrente. Nos néfrons justamedulares com alças longas, há extenso movimento de água para fora do túbulo, de modo que o líquido que finalmente chega à extremidade da alça tem osmolaridade alta – normalmente cerca de 1.200 mosmol/kg, mas chegando até 1.500 mosmol/kg em condições de desidratação – em comparação com o plasma e o líquido extracelular, que têm aproximadamente 300 mosmol/kg.² O meio hipertônico da medula, através do qual os ductos coletores de todos os néfrons passam a caminho da pelve renal, é importante no sentido de constituir um mecanismo pelo qual a osmolaridade da urina é controlada.

O *ramo ascendente* tem permeabilidade muito baixa à água, ou seja, as junções oclusivas realmente são “firmes”, possibilitando acúmulo de um gradiente de concentração substancial através da parede do túbulo. É aqui, no ramo ascendente espesso da alça de Henle, que 20-30% do Na^+ filtrado é reabsorvido. Há reabsorção ativa de NaCl, não acompanhada pela água, reduzindo a osmolaridade do líquido tubular e tornando hipertônico o líquido intersticial da medula. O gradiente osmótico no interstício medular é a consequência-chave do sistema multiplicador de

contracorrente, sendo que o principal fundamento é que os pequenos gradientes osmóticos horizontais “empilham-se” e, conseqüentemente, produzem um grande gradiente vertical. A ureia contribui para o gradiente, pois é reabsorvida mais lentamente do que a água e pode juntar-se ao fluido no ramo descendente, de tal modo que sua concentração aumenta ao longo do néfron até atingir os túbulos coletores, local em que se difunde para o interstício. A ureia, portanto, fica “presa” na parte mais profunda da medula.

²Estes números são para o homem; algumas espécies, em especial o rato do deserto, podem sair-se muito melhor, com osmolalidades da urina de até 5.000 mosmol/kg.

Os íons movimentam-se, através da membrana apical, para o interior das células do segmento espesso do ramo ascendente da alça de Henle, por efeito de um cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ movimentado pelo gradiente de Na^+ gerado pela Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral (Fig. 29.5B). A maior parte do K^+ captado pela célula pelo cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ retorna à luz através de canais de potássio apicais, mas parte do K^+ é reabsorvida, juntamente com Mg^{2+} e Ca^{2+} .

A reabsorção de sal do segmento espesso do ramo ascendente não é contrabalançada pela reabsorção de água, de modo que o líquido tubular fica hipotônico em relação ao plasma no ponto de entrada no túbulo contorcido distal (Fig. 29.4). O segmento espesso do ramo ascendente, portanto, algumas vezes é denominado o “segmento diluidor”.

Túbulo distal

Na parte bem inicial do túbulo distal, a reabsorção de NaCl , juntamente com a impermeabilidade da *zonula occludens* à água, dilui ainda mais o líquido tubular. O transporte é efetuado pela Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral. Isso reduz a concentração citoplasmática de Na^+ e, conseqüentemente, o Na^+ entra na célula a partir da luz a favor do seu gradiente de concentração, acompanhado por Cl^- , por meio de um cotransportador Na^+/Cl^- (Fig. 29.5C).

A eliminação de Ca^{2+} é regulada, nesta porção do néfron, por *paratormônio* e *calcitriol*, ambos aumentando a reabsorção de Ca^{2+} (Cap. 36).

Túbulo coletor e ducto coletor

Os túbulos contorcidos distais desembocam em túbulos coletores, que coalescem para formar ductos coletores (Fig. 29.1). Os túbulos coletores incluem células principais, que reabsorvem Na^+ e secretam K^+ (Fig. 29.5D), e duas populações de células intercaladas, α e β , que secretam ácido e base, respectivamente.

As junções oclusivas nesta parte do néfron são impermeáveis a água e íons. O movimento de íons e água neste segmento está sob controles hormonais independentes: a absorção de NaCl é controlada pela *aldosterona* (Cap. 22) e a absorção de água pelo *hormônio antidiurético* (HAD), também denominado *vasopressina* (Cap. 33).

A aldosterona aumenta a reabsorção de Na^+ e promove eliminação de K^+ . Promove reabsorção de Na^+ por:

- um efeito rápido, estimulando a troca Na^+/H^+ por ação nos receptores de aldosterona localizados na membrana³;
- um efeito tardio, através de receptores nucleares (Cap. 3), direcionando a síntese de um mediador proteico específico que ativa os canais de sódio na membrana apical (Fig. 29.5D).

HAD e diabetes insípido nefrogênico

O HAD é secretado pela hipófise posterior (Cap. 33) e atua nos receptores V_2 das membranas basolaterais das células dos túbulos e ductos coletores, aumentando a expressão de *aquaporina* (canais de água; ver Cap. 8) nas membranas apicais (Fig. 29.5D). Isso torna esta parte do néfron permeável à água, permitindo a reabsorção passiva de água quando o ducto coletor atravessa a região hiperosmótica da medula e, conseqüentemente, a eliminação de urina concentrada. Inversamente, na ausência de HAD, o epitélio do ducto coletor é impermeável à água, de modo que o líquido hipotônico que sai do túbulo distal continua hipotônico durante a descida para os ductos coletores, levando à eliminação de urina diluída. A secreção insuficiente de HAD (Cap. 33) ou deficiência de sua ação sobre os rins resulta em diabetes insípido, uma anormalidade pouco comum na qual os pacientes eliminam grandes volumes de urina diluída.

O **etanol** (Cap. 49) inibe a secreção de HAD, causando uma diurese aquosa (possivelmente familiar a alguns de nossos leitores) como um tipo de diabetes insípido transitório. A **nicotina** aumenta a secreção de HAD (talvez contribuindo para o apelo por um charuto após o jantar?).

Vários fármacos inibem a ação do HAD: o **lítio** (usado em distúrbios psiquiátricos; ver Cap. 46), a **demeclociclina** (uma tetraciclina usada não como antimicrobiano, mas para tratar secreção inadequada do hormônio antidiurético de tumores ou em outras condições), a **colchicina** (Cap. 26) e os *alcaloides da vinca* (Cap. 56). Recentemente, antagonistas mais específicos do HAD (p. ex., **conivaptana**, **tolvaptana**) foram introduzidos para o tratamento de hiponatremia (Cap. 22). Todos esses fármacos podem causar formas adquiridas de *diabetes insípido nefrogênico*, causado por falha dos ductos coletores renais em responder ao HAD. O diabetes insípido nefrogênico também pode ser causado por dois distúrbios genéticos que afetam o receptor V_2 ou a aquaporina.



Função tubular renal

- Um filtrado glomerular sem proteínas entra pela cápsula de Bowman.
- A Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral é o principal transportador ativo. Esta constrói os gradientes de Na^+ (baixas concentrações de Na^+ no citoplasma) para transportadores passivos nas membranas apicais, que facilitam a entrada de Na^+ (reabsorção) do fluido tubular a favor do gradiente de concentração.

- No túbulo proximal são absorvidos 60-70% do Na^+ filtrado e mais de 90% do HCO_3^-
- A anidrase carbônica é fundamental para a reabsorção de NaHCO_3 no túbulo proximal e também para a acidificação da urina tubular distal.
- O ramo ascendente espesso da alça de Henle é impermeável à água; nesse segmento reabsorvem-se ativamente 20-30% do NaCl filtrado.
- Os íons são reabsorvidos do líquido tubular por um cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ nas membranas apicais do ramo ascendente espesso.
- O cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ é inibido por diuréticos de alça.
- O filtrado é diluído durante seu trânsito pelo ramo ascendente espesso à medida que os íons são reabsorvidos, de modo que é hipotônico quando sai.
- O multiplicador de contracorrente tubular gera ativamente um gradiente de concentração – pequenas diferenças horizontais na concentração de soluto entre o líquido tubular e o interstício são multiplicadas verticalmente. Quanto mais profundo na medula, mais concentrado é o líquido intersticial.
- A hipertonicidade medular é preservada passivamente por trocas em contracorrente nas *vasa recta*.
- O cotransporte Na^+/Cl^- (inibido por diuréticos tiazídicos) reabsorve 5-10% do Na^+ filtrado no túbulo distal.
- O K^+ é secretado no fluido tubular ao nível do túbulo distal, dos túbulos coletores e ductos coletores.
- Na ausência de hormônio antidiurético (HAD), o túbulo coletor e o ducto coletor têm baixa permeabilidade a sal e água. O HAD aumenta a permeabilidade à água.
- O Na^+ é reabsorvido do ducto coletor através de canais de sódio epiteliais.
- Estes canais de Na^+ epiteliais são ativados pela aldosterona e inibidos pela **amilorida** e **triantereno**. O K^+ ou H^+ são secretados para o túbulo em troca por Na^+ nesta região distal.

Equilíbrio ácido-básico

Os rins (juntamente com os pulmões; [Cap. 28](#)) regulam a concentração de H^+ dos líquidos corporais. Pode ser eliminada urina ácida ou alcalina de acordo com a necessidade; o habitual é a necessidade de formar urina ácida de modo a eliminar os ácidos fosfórico e sulfúrico gerados durante o metabolismo do ácido nucleico, e aminoácidos contendo enxofre consumidos na dieta. Assim, a insuficiência renal é comumente acompanhada de acidose metabólica. A alteração do pH da urina com a finalidade de alterar a eliminação de fármacos é mencionada a seguir.

Equilíbrio do potássio

A concentração do K^+ extracelular – muito importante para a função de tecidos excitáveis

(Cap. 4) – é rigidamente controlada pela regulação da eliminação de K^+ pelo rim. A eliminação urinária de K^+ é correspondente à ingestão na dieta, em geral de aproximadamente 50-100 mmol em 24 horas nos países ocidentais. A maioria dos diuréticos causa perda de K^+ (ver adiante). Este efeito pode causar problemas se coadministrados com glicosídeos cardíacos ou antiarrítmicos da classe III, cuja toxicidade aumenta com K^+ baixo no plasma (Cap. 21) – estas são interações medicamentosas clinicamente importantes.

Os íons potássio são transportados do líquido intersticial para as células do ducto coletor e do túbulo coletor pela Na^+/K^+ -ATPase situada na membrana basolateral, e escapam para a luz através de um canal iônico seletivo para o K^+ . O Na^+ sai do líquido tubular através de canais de sódio na membrana apical a favor do gradiente eletroquímico gerado pela Na^+/K^+ -ATPase; o resultado é uma diferença de potencial através das células (negativa na luz), aumentando a força propulsora para secreção de K^+ para a luz. Desse modo, a secreção de K^+ é acoplada à reabsorção de Na^+ .

Conseqüentemente, o íon K^+ é perdido quando:

- mais Na^+ chega ao ducto coletor, como ocorre com qualquer diurético que atue proximalmente ao ducto coletor;
- a reabsorção de Na^+ no ducto coletor aumenta diretamente (p. ex., no hiperaldosteronismo).

Inversamente, o K^+ é retido quando:

- a reabsorção de Na^+ no ducto coletor diminui, por exemplo, pela **amilorida** ou o **triantereno**, que bloqueiam o canal de sódio nesta parte do néfron, ou pela **espironolactona** ou **eplerenona**, que antagonizam a aldosterona (ver adiante).

Eliminação de moléculas orgânicas

Há mecanismos distintos (Cap. 9, Tabela 9.7) para secretar ânions e cátions orgânicos para a luz tubular proximal. Os ânions secretados incluem vários fármacos importantes, por exemplo, os *tiazídicos*, **furosemida**, **salicilatos** (Cap. 26) e a maioria das *penicilinas* e *cefalosporinas* (Cap. 51). Do mesmo modo, vários cátions orgânicos secretados são fármacos importantes, por exemplo, **triantereno**, **amilorida**, **atropina** (Cap. 13), **morfina** (Cap. 42) e **quinina** (Cap. 54). Os mecanismos de transporte tanto de ânions como de cátions, como outros processos de transporte renal de íons, recebem energia indiretamente do transporte ativo do Na^+ e do K^+ , sendo a energia derivada da Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral.

Os ânions orgânicos do fluido intersticial são trocados por α -cetogluturato citoplasmático através de um antiporte (*i. e.*, um carreador que acopla a captura e liberação de α -cetogluturato com a captura e liberação, na direção oposta, de um ânion orgânico diferente) na membrana basolateral. Além disso, eles se difundem passivamente para a luz tubular (Fig. 29.3).

Os cátions orgânicos difundem-se do interstício para a célula, sendo, então, ativamente transportados para a luz tubular em troca de H^+ .

Peptídeos natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos endógenos A, B e C (PNA, PNB e PNC; ver [Caps. 21 e 22](#)) estão envolvidos na regulação da eliminação de Na^+ . São liberados do coração em resposta ao estiramento (A e B), do endotélio (C) e do cérebro (B). Ativam a forma particulada da guanilil ciclase ([Cap. 3](#)) e causam natriurese por efeitos hemodinâmicos renais (aumento da pressão capilar glomerular por dilatação das arteríolas aferentes e constrição das eferentes) e por ações tubulares diretas. As ações tubulares incluem a inibição da reabsorção de Na^+ e água estimulada pela angiotensina II no túbulo contorcido proximal, além da ação do HAD na promoção de reabsorção de água no túbulo coletor.

Dentro do rim, o processamento pós-translacional do pró-hormônio PNA difere daquele em outros tecidos. Ele resulta em mais quatro aminoácidos adicionados à terminação amina do PNA e produz um peptídeo correlato, a *urodilatina*, que promove eliminação de Na^+ por atuação sobre os receptores no lado luminal das células do ducto coletor.

Prostaglandinas e função renal

As prostaglandinas (PGs; ver [Cap. 17](#)) geradas no rim influenciam as suas funções hemodinâmicas e excretoras. As principais prostaglandinas renais no homem são vasodilatadoras e natriuréticas, quais sejam, a PGE_2 na medula e a PGI_2 (prostaciclina) nos glomérulos. Os fatores que estimulam sua síntese incluem isquemia, angiotensina II, HAD e bradicinina.

A biossíntese de prostaglandinas é baixa em condições basais. No entanto, quando são liberados vasoconstritores (p. ex., angiotensina II, norepinefrina), a liberação local de PGE_2 e a PGI_2 compensa, preservando o fluxo sanguíneo renal através da sua ação vasodilatadora.

A influência das prostaglandinas renais sobre o balanço de sal e a hemodinâmica pode ser inferida a partir dos efeitos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs, que inibem a produção de prostaglandinas através da inibição da ciclo-oxigenase; ver [Cap. 26](#)). Os AINEs têm pouco ou nenhum efeito sobre a função renal em pessoas saudáveis, mas previsivelmente causam insuficiência renal aguda em afecções clínicas nas quais o fluxo sanguíneo renal dependa da biossíntese de prostaglandinas vasodilatadoras. Estas incluem cirrose hepática, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, glomerulonefrite e contração do volume extracelular ([Cap. 57, Tabela 57.1](#)). Os AINEs aumentam a pressão arterial nos pacientes tratados de hipertensão por comprometerem a vasodilatação mediada por prostaglandina e a eliminação de sal. Eles exacerbam a retenção de sal e água em pacientes com insuficiência cardíaca ([Cap. 22](#)), em parte pelo mesmo mecanismo direto.⁴

Fármacos que atuam sobre o rim

Diuréticos

Os diuréticos aumentam a eliminação de Na^+ e água. Diminuem a reabsorção de Na^+ e de um ânion acompanhante (em geral) de Cl^- do filtrado, sendo o aumento da perda de água secundário ao aumento da eliminação de NaCl (natriurese). Isso pode ser obtido por:

- ação direta sobre as células do néfron;
- indiretamente, por modificação do conteúdo do filtrado.

Dado que uma proporção muito grande do sal (NaCl) e da água que entra no túbulo via glomérulo é reabsorvida ([Tabela 29.1](#)), até uma pequena diminuição de reabsorção pode causar acentuado aumento da eliminação de Na^+ . A [Figura 29.4](#) mostra um diagrama resumido dos mecanismos e locais de ação de vários diuréticos; informações mais detalhadas sobre as diferentes classes de fármacos constam na [Figura 29.5](#).

A maioria dos diuréticos com ação direta sobre as células do néfron atuam a partir do interior da luz tubular e chegam a seus locais de ação pelo fato de serem secretados para o túbulo proximal (com exceção da **espironolactona**).

Diuréticos que atuam diretamente sobre as células do néfron

Os principais diuréticos terapêuticamente úteis atuam sobre:

- o ramo ascendente da alça de Henle;
- o início do túbulo distal;
- os túbulos e ductos coletores.

Uma revisão mais detalhada de ações e usos clínicos dos diuréticos pode ser vista em [Greger et al. \(2005\)](#).

Diuréticos de alça

Os diuréticos de alça ([Fig. 29.5B](#)) são os mais potentes (a [Fig. 29.6](#) faz a comparação com um tiazídico), capazes de causar a eliminação de 15-25% do Na^+ filtrado. Sua ação costuma ser descrita – numa frase que evoca um quadro um tanto desconfortável – como causadora de “fluxo urinário torrencial”. O principal exemplo é a **furosemida**; a **bumetanida** é um agente alternativo. Esses fármacos atuam sobre o ramo ascendente espesso, inibindo o transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ na membrana luminal, combinando-se com seu ponto de ligação para Cl^- .

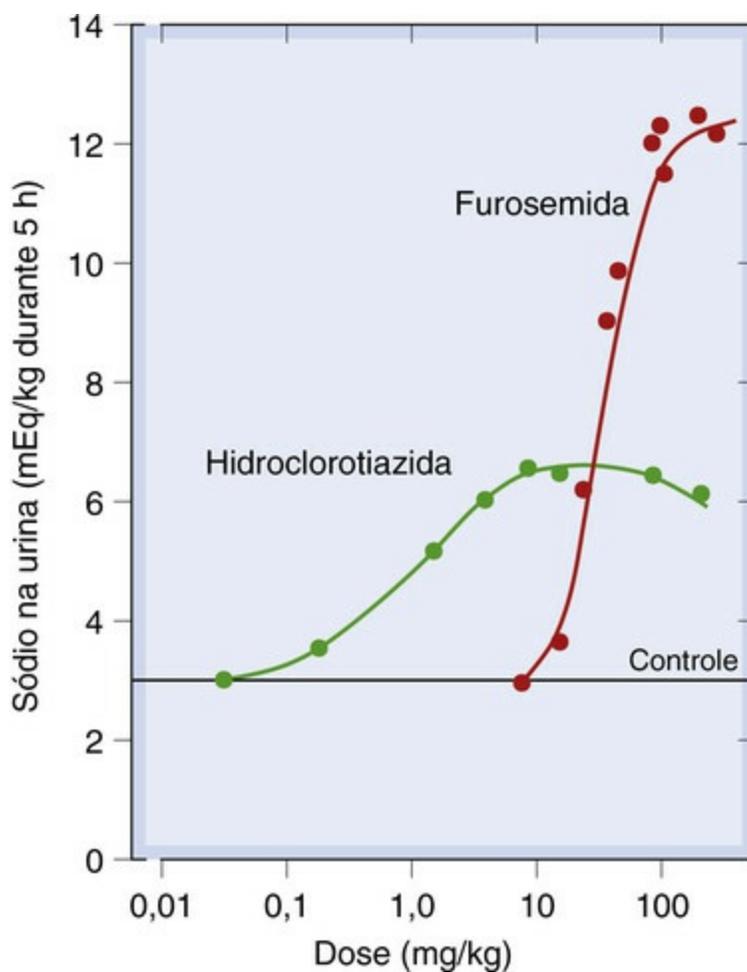


FIG. 29.6 Curvas dose-resposta para furosemida e hidroclorotiazida, mostrando diferenças de potência e “teto” do efeito máximo. Observe que estas doses não são usadas clinicamente. (Adaptado de Timmerman RJ et al 1964 *Curr Ther Res* 6, 88.)

As ações vasculares dos diuréticos de alça também não se compreendem inteiramente. A administração intravenosa de furosemida a pacientes com edema pulmonar causado por insuficiência cardíaca aguda (Cap. 22) provoca um efeito vasodilatador terapêticamente útil, independente do início da diurese. Possíveis mecanismos invocados incluem diminuição da responsividade vascular a vasoconstritores como a angiotensina II e a norepinefrina; aumento da formação de prostaglandinas vasodilatadoras (ver anteriormente); diminuição da produção do hormônio natriurético endógeno semelhante à ouabaína (inibidor da Na^+/K^+ -ATPase; ver Cap. 21), que tem propriedades vasoconstritoras; e efeitos de abertura de canais de potássio em artérias de resistência (Greger *et al.*, 2005).

Os diuréticos de alça aumentam a oferta de Na^+ ao néfron distal, causando perda de H^+ e K^+ . Considerando que ocorre perda urinária de Cl^- , mas não de HCO_3^- , a concentração plasmática de HCO_3^- aumenta quando o volume plasmático é reduzido – uma forma de alcalose metabólica, portanto, denominada “alcalose de contração”.

Os diuréticos de alça aumentam a eliminação de Ca^{2+} e Mg^{2+} e diminuem a eliminação de ácido úrico.

Aspectos farmacocinéticos

Os diuréticos de alça são absorvidos do trato gastrointestinal e geralmente são

administrados por via oral. Também podem ser dados por via intravenosa em situações de urgência (p. ex., edema agudo de pulmão) ou quando a absorção intestinal estiver comprometida, como em casos de redução da perfusão intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica grave, que podem se tornar resistentes à ação de diuréticos administrados por via oral. Administrados por via oral atuam em 1 hora; por via intravenosa, produzem efeito máximo em 30 minutos. Os diuréticos de alça ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e não passam diretamente ao filtrado glomerular. Chegam ao seu local de ação – a membrana luminal das células do ramo ascendente espesso – por serem secretados no túbulo contorcido proximal pelo mecanismo de transporte de ácidos orgânicos; a fração assim secretada é eliminada na urina.

Na síndrome nefrótica⁵ os diuréticos de alça ligam-se à albumina no fluido tubular e, conseqüentemente, não ficam disponíveis para atuar sobre o transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ – outra causa de resistência a diuréticos. A variação molecular do transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ também pode ser importante em alguns casos de resistência a diuréticos (Shankar & Brater, 2003).

A fração do diurético não eliminada na urina é metabolizada, sobretudo no fígado – a **bumetanida** pelas vias do citocromo P450, e a **furosemida** por glicuronidação. A meia-vida plasmática é de cerca de 90 minutos (mais longas na insuficiência renal), e a duração de ação de 3 a 6 horas. Os usos clínicos dos diuréticos de alça são dados no quadro clínico.



Usos clínicos dos diuréticos de alça (p. ex., furosemida)

- Os diuréticos de alça são usados (com cautela!), em combinação com restrição de sal na dieta e muitas vezes com outras classes de diuréticos, no tratamento de sobrecarga de sal e água associada a:
 - edema agudo de pulmão
 - insuficiência cardíaca crônica
 - cirrose hepática complicada por ascite
 - síndrome nefrótica
 - insuficiência renal.
- Tratamento de hipertensão complicada por comprometimento renal (os tiazídicos são preferidos, caso a função renal estiver preservada).
- Tratamento de hipercalemia após reposição do volume plasmático usando solução intravenosa de NaCl.

Efeitos adversos

São comuns os efeitos indesejáveis diretamente relacionados à ação renal dos diuréticos de alça.⁶ Perdas excessivas de Na^+ e água são comuns, em especial em idosos, e causam hipovolemia e hipotensão. A perda de potássio, resultando em K^+ baixo no plasma (hipocalemia), e a alcalose metabólica também são comuns. A hipocalemia aumenta os efeitos e a toxicidade de vários fármacos (p. ex., **digoxina**, e os antiarrítmicos tipo III,

Cap. 21), de modo que esta é potencialmente uma fonte importante de interação medicamentosa. Se necessário, a hipocalemia pode ser evitada ou tratada pelo uso concomitante de diuréticos poupadores de K^+ (ver adiante), algumas vezes com reposição suplementar de potássio. Hipomagnesemia costuma ser menos vista, mas também pode ser clinicamente importante; a hiperuricemia é comum, podendo precipitar gota aguda (Cap. 26). A diurese excessiva leva à redução da perfusão renal e comprometimento pré-renal (um sinal precoce é a elevação da concentração de ureia no soro).

Não são frequentes os efeitos indesejáveis *não relacionados às ações renais* dos fármacos. A perda de audição relacionada à dose (composta pelo uso concomitante de outros fármacos ototóxicos, como os antimicrobianos aminoglicosídeos) pode resultar do transporte prejudicado do íon pela membrana basolateral da estria vascular na orelha interna. Ocorre somente em doses muito mais altas das que usualmente são necessárias para produzir diurese. Podem ocorrer reações adversas não relacionadas com o efeito farmacológico principal (p. ex., *rashes*, depressão da medula óssea).

Diuréticos que atuam no túbulo distal

Os diuréticos que atuam sobre o túbulo distal incluem tiazídicos (p. ex., **bendroflumetiazida**, **hidroclorotiazida**) e fármacos relacionados (p. ex., **clortalidona**, **indapamida** e **metolazona**; ver Fig. 29.5C).

Os tiazídicos são menos potentes que os diuréticos de alça, pelo menos em termos de pico de crescimento da taxa de formação da urina, e são preferidos para tratar hipertensão não complicada (Cap. 22). São mais tolerados que os diuréticos de alça e, em ensaios clínicos, demonstram reduzir os riscos de acidente vascular cerebral (AVC) e de infarto do miocárdio associados à hipertensão. No maior ensaio (**ALLHAT, 2002**), a clortalidona teve um desempenho tão bom quanto o de anti-hipertensivos mais modernos (um inibidor da enzima conversora de angiotensina [ECA] e um antagonista do cálcio). Ligam-se ao ponto do Cl^- do sistema de cotransporte tubular distal de Na^+/Cl^- , inibindo sua ação e causando natriurese com perda de íons sódio e cloreto na urina. A contração do volume sanguíneo decorrente estimula a secreção de renina, levando à formação de angiotensina e à secreção de aldosterona (Cap. 22, Figs. 22.4 e 22.9). Este mecanismo homeostático limita o efeito dos diuréticos sobre a pressão arterial, resultando, *in vivo*, em uma relação dose-resposta hipotensiva com apenas um gradiente leve durante posologia crônica.

Os efeitos dos tiazídicos sobre o balanço de Na^+ , K^+ , H^+ e Mg^{2+} são qualitativamente semelhantes aos dos diuréticos de alça, mas de menor magnitude. Em contraste com os diuréticos de alça, entretanto, os tiazídicos reduzem a eliminação de Ca^{2+} , o que pode ser vantajoso em pacientes mais idosos com risco de osteoporose. Isso poderia favorecer os tiazídicos em relação aos diuréticos de alça em termos de metabolismo ósseo (**Aung & Htay, 2011**).

Embora os tiazídicos sejam diuréticos mais suaves que os diuréticos de alça quando usados isoladamente, a coadministração com diuréticos de alça tem efeito sinérgico, porque o diurético de alça oferece maior fração da carga filtrada de Na^+ ao local de ação do tiazídico no túbulo distal.

Os diuréticos tiazídicos têm ação vasodilatadora (Caps. 4 e 22). Quando usados no tratamento de hipertensão (Cap. 22), a queda inicial da pressão arterial decorre da diminuição do volume sanguíneo causada pela diurese, mas a vasodilatação contribui para a fase tardia.

Os diuréticos tiazídicos têm um efeito paradoxal no diabetes insípido, no qual *reduzem* o volume de urina por interferência com a produção de líquido hipotônico no túbulo distal e a capacidade do rim de secretar urina hipotônica (*i. e.*, reduzem a depuração de água livre).

Aspectos farmacocinéticos

Os tiazídicos e fármacos relacionados são eficazes por via oral. Todos são eliminados na urina, principalmente por secreção tubular, e competem com o ácido úrico para o transportador de ânions orgânicos (OAT, ver Cap. 9). A bendroflumetiazida tem seu efeito máximo em cerca de 4-6 horas, e a duração é de 8-12 horas. A clortalidona tem duração de ação mais prolongada.

Os usos clínicos dos diuréticos tiazídicos são mencionados no quadro clínico.



Usos clínicos dos diuréticos tiazídicos (p. ex., bendroflumetiazida)

- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca leve (em geral preferem-se diuréticos de alça).
- Edema resistente grave (**metolazona**, em especial é usada juntamente com diuréticos de alça).
- Para prevenir formação recorrente de cálculos na *hipercalcúria idiopática*.
- Diabetes insípido *nefrogênico*.

Efeitos adversos

Além do aumento na *frequência urinária*, o efeito indesejável mais comum dos tiazídicos, não obviamente relacionado à sua ação renal principal, é a *disfunção erétil*. Esta constatação adveio da análise de razões dadas pelos pacientes para suspenderem o tratamento cego no ensaio com hipertensão leve do Medical Research Council, no qual (para surpresa dos investigadores) a disfunção erétil foi substancialmente mais comum do que em homens alocados para os antagonistas de receptores β -adrenérgicos ou para o placebo. A disfunção erétil associada aos tiazídicos é reversível; é menos comum com doses baixas usadas na prática clínica, mas continua a ser um problema. A *perda de potássio* pode ser importante, assim como a perda de Mg^{2+} . A excreção do ácido úrico é reduzida, e pode ocorrer alcalose hipoclorêmica.

Presume-se que a *tolerância à glicose diminuída* (Cap. 31), devida à inibição da secreção de insulina, possa ser resultante da ativação dos canais KATP nas células das ilhotas

pancreáticas.⁷ O **diazóxido**, um tiazídico não diurético, também ativa os canais K_{ATP} , causando vasodilatação e comprometimento da secreção de insulina. Diz-se que a **indapamida** reduz a pressão sanguínea com menos distúrbios metabólicos do que os fármacos correlatos, possivelmente por ser comercializada em uma dose equivalente mais baixa.

Hiponatremia é potencialmente grave, especialmente nos idosos. Hipocalemia pode ser causa de interação medicamentosa adversa (ver anteriormente em Diuréticos de alça) e pode precipitar encefalopatia em pacientes com hepatopatia grave.

Reações adversas não relacionadas com a farmacologia principal (p. ex., *rashes*, discrasias sanguíneas) são raras, mas podem ser graves.

Antagonistas da aldosterona

A **espironolactona** e a **eplerenona** (Weinberger, 2004) têm ação diurética muito limitada quando usadas isoladamente, porque a troca distal de Na^+/K^+ – local em que agem (Fig. 29.5D) – é responsável pela reabsorção de apenas 2% do Na^+ filtrado. Elas têm, contudo, acentuados efeitos anti-hipertensivos (Cap. 22), prolongam a sobrevida em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (Cap. 22) e podem impedir hipocalemia quando combinadas a diuréticos de alça ou tiazídicos. Competem com a aldosterona por seus receptores intracelulares (Cap. 33), assim inibindo a retenção de Na^+ e a secreção de K^+ em nível distal (Fig. 29.5D).

Aspectos farmacocinéticos

A espironolactona é bem absorvida no intestino. Sua meia-vida plasmática é de apenas 10 minutos, mas seu metabólito ativo, **canrenona**, tem meia-vida plasmática de 16 horas. A ação da espironolactona é amplamente atribuível à canrenona. Compativelmente com isso, seu início de ação é lento, levando vários dias para se desenvolver. A eplerenona tem meia-vida de eliminação mais curta que a canrenona e não tem metabólitos ativos. É administrada por via oral uma vez ao dia.

Efeitos adversos

Os antagonistas da aldosterona predispõem à hipercalemia, que é potencialmente fatal. Não devem ser coprescritos suplementos de potássio, a não ser em circunstâncias especiais seguidas de monitoração apertada, sendo necessária a monitoração da creatinina e dos eletrólitos no plasma se esses fármacos forem usados para pacientes com comprometimento da função renal, especialmente se também forem prescritos outros fármacos que possam aumentar o potássio plasmático, tais como os *inibidores da ECA*, *antagonistas dos receptores da angiotensina* (sartans) (Cap. 22) ou *antagonistas dos receptores β -adrenérgicos* (Cap. 14) – como costuma ocorrer para os pacientes com insuficiência cardíaca. É bem comum o desconforto gastrointestinal. As ações da espironolactona/canrenona sobre os receptores de progesterona e andrógenos em tecidos não renais podem resultar em ginecomastia, distúrbios menstruais e atrofia testicular. A eplerenona tem afinidade mais baixa por esses receptores, e são menos comuns os efeitos estrogênicos colaterais com as doses autorizadas para esse fármaco.

Os usos clínicos dos diuréticos poupadores de potássio são descritos no quadro clínico.



Usos clínicos dos diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida, espironolactona)

- Juntamente com diuréticos perdedores de K^+ (*i. e.*, de alça ou tiazídicos) de modo a prevenir perda de K^+ , em casos nos quais a hipocalcemia seja especialmente perigosa (p. ex., pacientes que necessitem de **digoxina** ou **amiodarona**; ver [Cap. 21](#)).
 - **Espironolactona** ou **esplerenona** usadas em:
 - *insuficiência cardíaca*, para aumentar a sobrevida ([Cap. 21](#))
 - *hiperaldosteronismo primário*, (síndrome de Conn)
 - *hipertensão essencial resistente* (em especial hipertensão com renina baixa)
 - *hiperaldosteronismo secundário* causado por cirrose hepática complicada por ascite.

Triantereno e amilorida

Assim como os antagonistas da aldosterona, o **triantereno** e a **amilorida** têm eficácia apenas limitada como diuréticos, porque também atuam no néfron distal, onde ocorre apenas pequena fração de reabsorção de Na^+ . Atuam sobre os túbulos coletores e ductos coletores, inibindo a reabsorção de Na^+ por bloqueio dos canais de sódio luminais ([Cap. 4](#)) e diminuição da eliminação de K^+ ([Fig. 29.5D](#)).

Podem ser administrados juntamente com diuréticos de alça ou tiazídicos, com a finalidade de manter o balanço de potássio.

Aspectos farmacocinéticos

O triantereno é bem absorvido no trato gastrointestinal. Seu início de ação é em 2 horas, e sua duração de ação, de 12-16 horas. É metabolizado, em parte, no fígado, e em parte eliminado inalterado na urina. A amilorida é menos bem absorvida e tem início de ação mais lento, com um pico em 6 horas e uma duração de cerca de 24 horas. A maior parte do fármaco é eliminada inalterada na urina.

Efeitos adversos

O principal efeito indesejável, a hipercalemia, está relacionado à ação farmacológica desses fármacos e pode ser perigoso, especialmente nos pacientes com comprometimento renal ou que estejam recebendo outros fármacos que possam aumentar o K^+ plasmático (anteriormente). Foram relatados distúrbios gastrointestinais, mas não são frequentes. O triantereno foi identificado em cálculos renais, mas seu papel etiológico é incerto. São incomuns as reações idiossincráticas, como os *rashes* cutâneos.

Inibidores da anidrase carbônica

Os *inibidores da anidrase carbônica* ([Fig. 29.5A](#)) – por exemplo, **acetazolamida** – aumentam a eliminação de bicarbonato acompanhado de Na^+ , K^+ e água, resultando em aumento do fluxo de urina alcalina e acidose metabólica. Esses agentes, embora já não usados como

diuréticos, ainda são aplicados no tratamento de glaucoma para reduzir a formação de humor aquoso (Cap. 13) e também em alguns tipos de epilepsia infantil (Cap. 45), e para acelerar a aclimação a altitudes elevadas.

A perda urinária de bicarbonato causa depleção do bicarbonato extracelular, e o efeito diurético dos inibidores da anidrase carbônica, conseqüentemente, é autolimitado. A acetazolamida é uma sulfonamida e podem ocorrer efeitos indesejáveis comuns às outras sulfonamidas, como *rashes*, discrasias sanguíneas e nefrites intersticiais.

Diuréticos que atuam indiretamente por modificação do conteúdo do filtrado

Diuréticos osmóticos

Os diuréticos osmóticos são substâncias farmacologicamente inertes (p. ex., **manitol**) filtradas no glomérulo, mas não reabsorvidas pelo néfron (Fig. 29.4).⁸ Para causar diurese, precisam constituir uma fração apreciável da osmolaridade do fluido tubular. Dentro do néfron, seu principal efeito é exercido sobre aquelas partes do néfron que são livremente permeáveis à água: o túbulo proximal, o ramo descendente da alça e (na presença de HAD; ver anteriormente) os túbulos coletores. A reabsorção passiva de água é reduzida pela presença de soluto não reabsorvível dentro do túbulo; conseqüentemente, um volume maior de líquido continua no túbulo proximal. Isso tem o efeito secundário de reduzir a reabsorção de Na^+ .

Portanto, o principal efeito dos diuréticos osmóticos é aumentar a quantidade de água eliminada, com menor aumento da eliminação de Na^+ . Eles são às vezes usados na insuficiência renal aguda, que pode ocorrer em decorrência de hemorragia, trauma ou infecções sistêmicas. A taxa de filtração glomerular se reduz, e a absorção de NaCl e água no túbulo proximal se torna quase completa, de modo que partes mais distais do néfron virtualmente “secam” e cessam o fluxo urinário. As proteínas são depositadas nos túbulos e podem impedir o fluxo de líquido. Os diuréticos osmóticos (p. ex., **manitol** administrado por via intravenosa em uma dose de 12-15 g) podem limitar esses efeitos, pelo menos se dados nos primeiros estágios, embora aumentem o volume intravascular e tragam o risco de insuficiência do ventrículo esquerdo.

Também são utilizados como tratamento de emergência para aumento súbito da pressão intracraniana ou intraocular. Esse tratamento não se relaciona com o rim, em absoluto, porém se baseia no aumento da osmolaridade plasmática por solutos que não penetram no cérebro ou nos olhos, o que resulta no efluxo de água desses compartimentos.

Os efeitos adversos incluem expansão transitória do volume do líquido extracelular (com risco de causar insuficiência do ventrículo esquerdo) e hiponatremia. Podem ocorrer cefaleia, náuseas e vômitos.



- Elimina-se normalmente menos de 1% do Na^+ .

- Os diuréticos aumentam a eliminação de sal (NaCl ou NaHCO_3) e água.
- Os diuréticos de alça, os tiazídicos e os diuréticos poupadores de K^+ são os principais fármacos terapêuticos.
- Os diuréticos de alça (p. ex., **furosemida**) causam abundante produção de urina. Inibem o cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle. São usados no tratamento da insuficiência cardíaca e outras doenças complicadas por retenção de sal e água. Hipovolemia e hipocalemia são importantes efeitos indesejáveis.
- Os tiazídicos (p. ex., **bendroflumetiazida**) são menos potentes que os diuréticos de alça. Inibem o cotransportador Na^+/Cl^- no túbulo contorcido distal. São usados no tratamento da hipertensão. Um efeito adverso importante é disfunção erétil. Podem ocorrer hipocalemia e outros efeitos metabólicos.
- Os diuréticos poupadores de potássio:
 - atuam no néfron distal e túbulos coletores; são diuréticos muito fracos, mas eficazes em algumas formas de hipertensão e insuficiência cardíaca, e podem impedir a hipocalemia causada por diuréticos de alça e tiazídicos
 - a **espironolactona** e a **eplerenona** competem com a aldosterona por seu receptor
 - a **amilorida** e o **triantereno** atuam bloqueando os canais de sódio controlados pelo mediador proteico a aldosterona.

Fármacos que alteram o pH da urina

É possível, pelo uso de agentes farmacológicos, produzir valores de pH urinário que variem de aproximadamente 5 a 8,5.

Os inibidores da anidrase carbônica aumentam o pH da urina por bloqueio da reabsorção de bicarbonato (ver anteriormente). O **citrato** (administrado por via oral na forma de mistura de sais de sódio e de potássio) é metabolizado no ciclo de Krebs com geração de bicarbonato, que é eliminado, alcalinizando a urina. Isso pode ter alguns efeitos antibacterianos, bem como de melhora de disúria (sintoma comum de infecção urinária, consistindo em sensação de ardência ao urinar). Adicionalmente, parte do citrato é eliminada na urina como tal e inibe a formação de cálculos urinários. A alcalinização é importante para impedir a cristalização, na urina, de certos fármacos que são ácidos fracos com solubilidade aquosa limitada, como as *sulfonamidas* (Cap. 51); diminui também a formação de cálculos de ácido úrico e de cálculos de cistina, favorecendo a forma aniônica carregada, que é mais hidrossolúvel (Cap. 8).

A alcalinização da urina aumenta a eliminação de fármacos que são ácidos fracos (p. ex., salicilatos e alguns barbitúricos). O bicarbonato de sódio é eventualmente usado para o tratamento da superdosagem de salicilatos (Cap. 9).

O pH da urina pode ser reduzido com **cloreto de amônio**, mas este é raramente, ou mesmo nunca, usado clinicamente hoje em dia, exceto em um teste especializado para discriminar entre os diferentes tipos de acidose tubular renal.

Fármacos que alteram a eliminação de moléculas orgânicas

O metabolismo e a eliminação de ácido úrico são relevantes no tratamento e prevenção de gota (Cap. 26); apenas alguns aspectos de sua eliminação são aqui considerados.

O ácido úrico é derivado do catabolismo das purinas e está presente, no plasma,

principalmente na forma de urato ionizado. No homem, passa livremente para o filtrado glomerular, e a maior parte é então reabsorvida no túbulo proximal, enquanto uma pequena quantidade é secretada para o túbulo pelo mecanismo de secreção de ânions. O resultado final é a eliminação de aproximadamente 8-12% do urato filtrado. O mecanismo secretor, em geral, é inibido por baixas dosagens de fármacos que afetam o transporte de ácido úrico (ver adiante), enquanto são necessárias doses mais altas para bloquear a reabsorção. Tais fármacos, portanto, tendem a causar retenção de ácido úrico em doses baixas, enquanto promovem sua eliminação em dosagens mais altas. A concentração normal de uratos no plasma é de aproximadamente 0,24 mmol/l. Em alguns indivíduos, a concentração plasmática é alta, predispondo à gota ([Cap. 26](#)). Os fármacos que aumentam a eliminação de uratos (*agentes uricosúricos*, como a **probenecida** e a **sulfimpirazona**) podem ser úteis em tais pacientes, embora tenham sido amplamente suplantados pelo **alopurinol**, que inibe a síntese de uratos ([Cap. 26](#)).

A probenecida inibe a reabsorção de uratos no túbulo proximal e aumenta sua excreção. Esse fármaco apresenta efeito oposto sobre a penicilina, isto é, inibe a secreção desta última nos túbulos e eleva sua concentração plasmática. Quando administrada por via oral, a probenecida é bem absorvida no trato gastrointestinal; suas concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 3 horas. Cerca de 90% do fármaco liga-se à albumina plasmática. A fração livre passa para o filtrado glomerular, porém uma quantidade adicional é ativamente secretada no túbulo proximal, de onde pode sair em difusão retrógrada em função de sua alta lipossolubilidade (ver também o [Cap. 9](#)). A sulfimpirazona age de maneira semelhante.

O principal efeito dos fármacos uricosúricos consiste no bloqueio da reabsorção de uratos e redução da sua concentração plasmática. Tanto a probenecida como a sulfimpirazona inibem a secreção e a reabsorção de uratos, e, quando administradas em doses subterapêuticas, podem de fato aumentar as concentrações plasmáticas de uratos.

Fármacos usados na insuficiência renal

Muitos dos fármacos usados na insuficiência renal (p. ex., anti-hipertensivos, preparações de vitamina D e **epoetina**) são discutidos em outros capítulos. Os distúrbios eletrolíticos são particularmente importantes na insuficiência renal, destacando-se a *hiperfosfatemia* e *hipercalcemia*, as quais podem requerer tratamento farmacológico.

Hiperfosfatemia

O metabolismo do fosfato está estreitamente ligado ao do cálcio e é discutido no [Capítulo 36](#).

O antiácido **hidróxido de alumínio** ([Cap. 30](#)) liga-se ao fosfato no trato gastrointestinal, reduzindo sua absorção, mas pode aumentar o alumínio no plasma em pacientes submetidos a diálise.⁹ Os agentes ligantes de fosfato à base de cálcio (p. ex., carbonato de cálcio) são amplamente usados. Estão contraindicados na hipercalcemia ou na hipercalciúria, mas, até recentemente, acreditava-se que fossem em geral seguros. No

entanto, os sais de cálcio podem predispor a calcificação tecidual (inclusive das paredes arteriais), e os ligantes de fosfato contendo cálcio podem realmente contribuir para as taxas de morte muito altas por doença cardiovascular em pacientes submetidos a diálise (Goldsmith *et al.*, 2004).

Uma resina trocadora de ânions, o **sevelâmer**, reduz o fosfato plasmático e apresenta menos possibilidade de causar calcificação arterial do que o carbonato de cálcio (Tonelli *et al.*, 2010). O sevelâmer não é absorvido e tem o efeito adicional de reduzir o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade. É administrado em doses de gramas por via oral três vezes ao dia com as refeições. Seus efeitos adversos são perturbações gastrointestinais e está contraindicado em obstrução intestinal.

Hipercalemia

A hipercalemia profunda coloca a vida em risco. A toxicidade cardíaca é neutralizada pela administração de gluconato de cálcio intravenoso (Tabela 21.1) e por medidas que desloquem o K^+ para o compartimento intracelular, por exemplo, glicose mais insulina (Cap. 31). O **salbut** administrado intravenosamente ou por inalação também causa captação celular de K^+ e é usado para essa indicação (p. ex., Murdoch *et al.*, 1991); atua de maneira sinérgica com a insulina. O bicarbonato de sódio intravenoso também costuma ser recomendado e movimenta potássio para dentro das células em troca de prótons intracelulares que emergem para tamponar o fluido extracelular. A remoção do potássio em excesso do organismo pode ser obtida por resinas trocadoras de cátions como o **poliestireno sulfonato de sódio** ou **de cálcio** administrado por via oral (em combinação com **sorbitol** para prevenir constipação) ou como enema. Em geral, a diálise faz-se necessária.

Fármacos usados em distúrbios do trato urinário

A enurese (incontinência urinária noturna) é normal em crianças bem pequenas e persiste em cerca de 5% das crianças com 10 anos de idade. Distúrbios da micção também se tornam cada vez mais frequentes com o avançar da idade. No entanto, não é fácil prevenir a incontinência sem causar retenção urinária.

A enurese noturna em crianças, com 10 anos de idade ou mais, pode justificar o uso de **desmopressina** (um análogo do hormônio antidiurético, administrado por via oral ou spray nasal; Cap. 33) combinada com a restrição da ingestão de líquidos.

Os sintomas de hiperplasia benigna da próstata podem ser melhorados por antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos, por exemplo, a **doxazosina** ou a **tansulosina** (Cap. 14) ou por um inibidor da síntese de andrógenos, como a **finasterida** (Cap. 35).

Os antagonistas de receptores muscarínicos (Cap. 13), como **oxibutinina**, são usados para a instabilidade neurogênica do músculo detrusor, mas a dose é limitada pelos efeitos adversos. Um agonista seletivo dos receptores β_3 (**mirabegron**) foi recentemente licenciado para bexiga hiperativa (Cap. 14).

Referências e leitura complementar

Aspectos fisiológicos

- Agre, P. Aquaporin water channels (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*. 2004; 43:4278–4290.
- Gamba, G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-L chloride cotransporters. *Physiol. Rev.*. 2005; 85:423–493. (Revisão abrangente da biologia molecular, das relações estrutura-L função e dos papéis fisiológicos e fisiopatológicos de cada cotransportador)
- Greger, R. Physiology of sodium transport. *Am. J. Med. Sci.*. 2000; 319:51–62. (Artigo excepcional. Trata não apenas do transporte do Na^+ , mas também, de modo breve, do transporte de K^+ , H^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} e de algumas substâncias orgânicas em cada uma das partes principais do néfron. Discute os fatores reguladores, os aspectos fisiopatológicos e os princípios farmacológicos)
- Lee, W., Kim, R. B. Transporters and renal drug elimination. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*. 2003; 44:137–166. (Revisão)

Fármacos e aspectos terapêuticos

Diuréticos

- Aung, K., Htay, T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst. Rev.*. 10, 2011. [Article Number: CD005185, doi:10.1002/14651858.CD005185.pub2].
- Greger, R., Lang, F., Sebekova, K., Heidland, A. Action and clinical use of diuretics. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.P., et al, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. third ed. Oxford: Oxford University Press; 2005:2619–2648. (Registro profundo e sucinto dos mecanismos celulares; forte ênfase quanto aos usos clínicos)
- Shankar, S. S., Brater, D. C. Loop diuretics: from the Na-L K-L 2Cl transporter to clinical use. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*. 2003; 284:F11–F21. (Revisa a farmacocinética e a farmacodinâmica dos diuréticos de alça em pacientes sadios e naqueles com distúrbios edematosos; os autores levantam a hipótese de que a expressão ou a atividade alteradas do transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ são provavelmente as responsáveis pela diminuição da responsividade aos diuréticos)
- Weinberger, M. H. Eplerenone -L a new selective aldosterone receptor antagonist. *Drugs Today*. 2004; 40:481–485. (Revisão)

$\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^-$ (ver também o tópico Diuréticos, acima)

- Cozzolino, M., Brancaccio, D., Gallieni, M., Slatopolsky, E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.*. 2005; 68:429–436. (Revisa a hiperfosfatemia e a hipercalemia como fatores de risco independentes para a incidência mais elevada de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica: "... a hiperfosfatemia acelera a progressão do hiperparatireoidismo secundário com concomitante perda óssea, possivelmente ligada a uma precipitação vascular de fosfato de cálcio")
- Goldsmith, D., Ritz, E., Covic, A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist -L does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int.*. 2004; 66:1315–1333. (Perigo potencial de usar sais de cálcio como ligantes de fosfato em pacientes com insuficiência renal crônica)
- Tonelli, M., Pannu, N., Manns, B. Drug therapy: oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.*. 2010; 362:1312–1324.

Anti-hipertensivos e proteção renal

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288:2981–2997. (Ensaio de fôlego; ver também o editorial de Appel L. J.: 'The verdict from ALLHAT -L thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension' *JAMA* 288: 3039-3042)
- Nijenhuis, T., Vallon, V., van der Kemp, A. W., et al. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.*. 2005; 115:1651–1658. (Estudos com micropunções realizados em camundongos "nocautes" mostraram que o aumento do transporte passivo de Ca^{2+} no túbulo proximal, e não do transporte ativo de Ca^{2+} no túbulo contorcido distal, explica a hipocalciúria induzida pelos tiazídicos)

Distúrbios dos íons sódio e potássio

- Coca, S. G., Perazella, M. A., Buller, G. K. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.*. 2005; 45:233–247. (A recente descoberta de que os antagonistas da aldosterona diminuem a lesão patológica do miocárdio e do endotélio tem dirigido a atenção para o seu mecanismo; essa revisão enfoca os benefícios relativos da modulação do balanço do potássio versus os efeitos não renais do bloqueio da aldosterona)

Uso de fármacos em doenças renais

Carmichael, D. J.S. Handling of drugs in kidney disease. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.P., et al, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. third ed. Oxford: Oxford University Press; 2005:2599–2618. (Princípios e prática do ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal)

³Um mecanismo distinto da regulação da transcrição gênica, que é o mecanismo normal de transdução para hormônios esteroides ([Cap. 3](#)).

⁴Ademais, os AINEs tornam menos eficazes muitos dos diuréticos usados no tratamento de insuficiência cardíaca, por competirem com eles pelo mecanismo de transporte de ânions orgânicos (OAT, do inglês, *organic anion transport*), mencionado anteriormente; os diuréticos de alça e os tiazídicos atuam a partir da luz, inibindo os mecanismos de trocas – ver adiante neste capítulo –, de modo que o bloqueio de sua secreção para a luz reduz sua eficácia por redução de sua concentração em seus locais de ação.

⁵Várias doenças que lesam os glomérulos renais comprometem sua capacidade de reter a albumina plasmática, causando perda maciça de albumina na urina e redução da concentração de albumina no plasma, o que, por sua vez, pode causar edema periférico. Essa constelação é denominada síndrome nefrótica.

⁶Tais efeitos indesejáveis são representados de forma extrema na síndrome de Bartter tipo 1, um raro distúrbio autossômico recessivo de gene único do transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, cujas características incluem poli-hidrânio – causado por poliúria fetal – e, no pós-natal, perda renal de sal, pressão arterial baixa, alcalose metabólica hipocalêmica e hipercalcúria.

⁷O grupo de fármacos sulfonilureias, quimicamente relacionadas aos tiazídicos e utilizadas para o tratamento do diabetes melito ([Cap. 31](#)), atua de maneira oposta, fechando os canais de KATP e aumentando a secreção de insulina.

⁸Na hiperglicemia a glicose atua como diurético osmótico, uma vez que o nível de glicose no sangue excede o limiar renal de reabsorção (em geral, cerca de 12 mmol/l), sendo responsável pelo sintoma cardinal de poliúria no diabetes melito; ver [Capítulo 31](#).

⁹Antes de Kerr identificar a causa em Newcastle, o uso de alúmen (sulfato duplo de alumínio e potássio) para purificar o suprimento municipal de água causou uma terrível condição neurodegenerativa, intratável, denominada “demência da diálise”, e também uma forma de doença óssea refratária e particularmente dolorosa.

Trato gastrointestinal

Considerações gerais

Além de sua função principal de digestão e absorção de alimentos, o trato gastrointestinal é um dos principais sistemas endócrinos do corpo e tem sua própria rede neuronal integradora, o sistema nervoso entérico ([Cap. 12](#)), que contém quase o mesmo número de neurônios que a medula espinhal. É o local de muitas patologias comuns, variando desde uma simples dispepsia até complexas afecções autoimunes, como a doença de Crohn, e os medicamentos para tratar esses distúrbios gastrointestinais compreendem cerca de 8% de todas as prescrições. Neste capítulo, fazemos uma breve revisão do controle fisiológico da função gastrointestinal e depois discutimos as características farmacológicas dos agentes que afetam a secreção e motilidade gástricas e aqueles usados no tratamento da inflamação intestinal.

Inervação e hormônios do trato gastrointestinal

Os vasos sanguíneos e as glândulas (exócrinas, endócrinas e parácrinas) do trato gastrointestinal estão sob duplo controle: neuronal e hormonal.

Controle neuronal

Há dois plexos intramurais principais no trato: o primeiro é o *plexo mioentérico* (*plexo de Auerbach*) entre a camada muscular mais externa, longitudinal, e a camada média, circular. O segundo é o *plexo submucoso* (*plexo de Meissner*) no lado luminal da camada muscular circular. Esses plexos são interconectados e suas células ganglionares recebem fibras parassimpáticas pré-ganglionares do vago, que são principalmente colinérgicas e excitatórias, embora algumas sejam inibitórias. As fibras simpáticas que chegam são, em sua maior parte, pós-ganglionares. Além de inervar vasos sanguíneos, músculo liso e algumas células glandulares diretamente, algumas fibras simpáticas terminam nesses plexos, onde inibem a secreção de acetilcolina ([Cap. 12](#)).

Os neurônios no interior dos plexos constituem o *sistema nervoso entérico* e secretam não somente acetilcolina e norepinefrina (noradrenalina), mas também 5-hidroxitriptamina (5-HT), purinas, óxido nítrico e uma variedade de peptídeos farmacologicamente ativos ([Caps. 12-20](#)). O plexo entérico contém também neurônios sensitivos, que respondem a estímulos mecânicos e químicos.

Controle hormonal

Os hormônios do trato gastrointestinal incluem secreções endócrinas e parácrinas. As secreções endócrinas (*i. e.*, substâncias liberadas na corrente sanguínea) são, principalmente, peptídeos sintetizados por células endócrinas na mucosa. Exemplos importantes incluem a *gastrina* e a *colecistoquinina*. As secreções parácrinas incluem muitos peptídeos reguladores liberados de células especiais encontradas em toda a parede do trato. Esses hormônios atuam sobre células próximas e, no estômago, o mais importante desses é a *histamina*. Alguns desses fatores parácrinos também funcionam como neurotransmissores.

Os fármacos administrados por via oral são obviamente absorvidos durante a sua passagem pelo trato gastrointestinal (Cap. 8). Outras funções do trato gastrointestinal que são importantes do ponto de vista de intervenção farmacológica são:

- secreção gástrica;
- vômitos (êmise) e náuseas;
- motilidade intestinal e eliminação das fezes;
- formação e eliminação da bile.

Secreção gástrica

O estômago secreta cerca de 2,5 litros de suco gástrico por dia. Os principais componentes exócrinos são pró-enzimas, como a *pró-renina* e o *pepsinogênio*, elaborados pelas células *principais* ou *pépticas*, e o *ácido clorídrico* (HCl) e *fator intrínseco* (Cap. 25), secretados pelas células *parietais* ou *oxínticas*. A produção de ácido é importante para promoção da digestão proteolítica dos alimentos, absorção do ferro e eliminação de patógenos. As células secretoras de muco são abundantes na mucosa gástrica. Os íons bicarbonato são secretados e ficam presos no muco, criando uma barreira protetora como um gel que mantém a superfície da mucosa em um pH de 6-7 em face de um ambiente muito mais ácido (pH 1-2) na luz. O álcool e a bile podem romper essa camada protetora. A secreção de muco e bicarbonato é estimulada por prostaglandinas “citoprotetoras” produzidas localmente.

Considera-se que desequilíbrios desses mecanismos secretores e protetores estejam envolvidos na patogênese da *úlceras péptica*, e, de fato, em outros tipos de comprometimento gástrico como a *doença do refluxo gastroesofágico* (DRGE)¹ e lesões causadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Regulação da secreção de ácido pelas células parietais

Os distúrbios da secreção de ácido são importantes na patogênese da *úlceras péptica* e constituem um alvo particular para a ação de fármacos. A secreção das células parietais é uma solução isotônica de HCl (150 mmol/l) com pH abaixo de 1, sendo a concentração de íons hidrogênio mais de um milhão de vezes mais alta que a do plasma. Para produzi-la, o Cl⁻ é transportado ativamente para *canalículos* nas células que se comunicam com a luz das glândulas gástricas e, desse modo, com o próprio estômago. Isso é acompanhado

pela secreção de K^+ , que é então trocado por H^+ do interior da célula por uma K^+ - H^+ -ATPase (a “bomba de prótons”, Fig. 30.1). Dentro da célula, a anidrase carbônica catalisa a combinação de dióxido de carbono e água para gerar ácido carbônico, que se dissocia gerando íons H^+ e bicarbonato. Esse último é trocado através da membrana basal da célula parietal por Cl^- . Os principais mediadores que controlam direta ou indiretamente o ácido gerado pelas células parietais são:

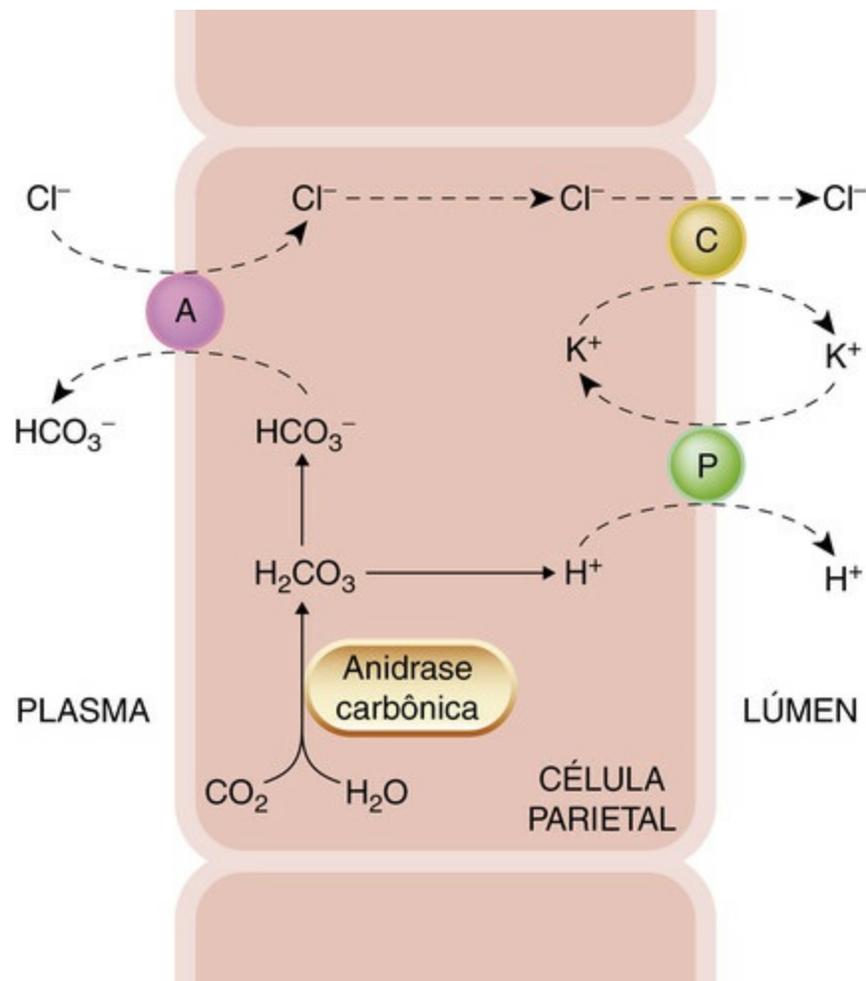


FIG. 30.1 Ilustração esquemática da secreção do ácido clorídrico pela célula parietal gástrica. A secreção envolve uma bomba de prótons (B), que é uma H^+/K^+ -ATPase, um carregador (C) de simporte para K^+ e Cl^- e um antiporte (A), que troca Cl^- e HCO_3^- . Um antiporte Na^+/H^+ adicional situado na interface com o plasma também pode ter participação (não mostrado).

- histamina (hormônio local estimulador);
- gastrina (hormônio peptídico estimulador);
- acetilcolina (neurotransmissor estimulador);
- prostaglandinas E_2 e I_2 (hormônios locais que inibem a secreção de ácido);
- somatostatina (hormônio peptídico inibidor).

Histamina

A histamina é discutida no [Capítulo 26](#), e somente aqueles aspectos de sua farmacologia relevantes para a secreção gástrica serão tratados aqui. As células neuroendócrinas são abundantes no estômago, e o tipo dominante são as *células ECS* (enterocromafim-

símiles). Trata-se de células contendo histamina semelhantes aos mastócitos, que se localizam próximo às células parietais. Elas proporcionam uma liberação basal constante de histamina, que ainda é aumentada pela gastrina e a acetilcolina. A histamina atua de forma parácrina nos receptores H₁ das células parietais, aumentando o AMPc intracelular. Essas células respondem a concentrações de histamina que estejam abaixo do limiar necessário para ativação dos receptores H₂ vasculares.

Gastrina

A gastrina é um polipeptídeo de 34 resíduos, mas também existe em formas menores. É sintetizada pelas *células G* no antro gástrico e é secretada no sangue da porta (*i. e.*, atua de forma endócrina). Sua principal ação é a estimulação da secreção de ácido pelas células ECS através da sua ação nos receptores de gastrina/colecistoquinina (CCK)₂,² que aumentam o Ca²⁺ intracelular. Os receptores de gastrina também são encontrados em células parietais, mas sua significância no controle da secreção fisiológica é controversa. Os receptores CCK₂ são bloqueados pelo fármaco experimental **proglumida** (Fig. 30.2), que tem efeito inibitório modesto sobre a ação da gastrina.

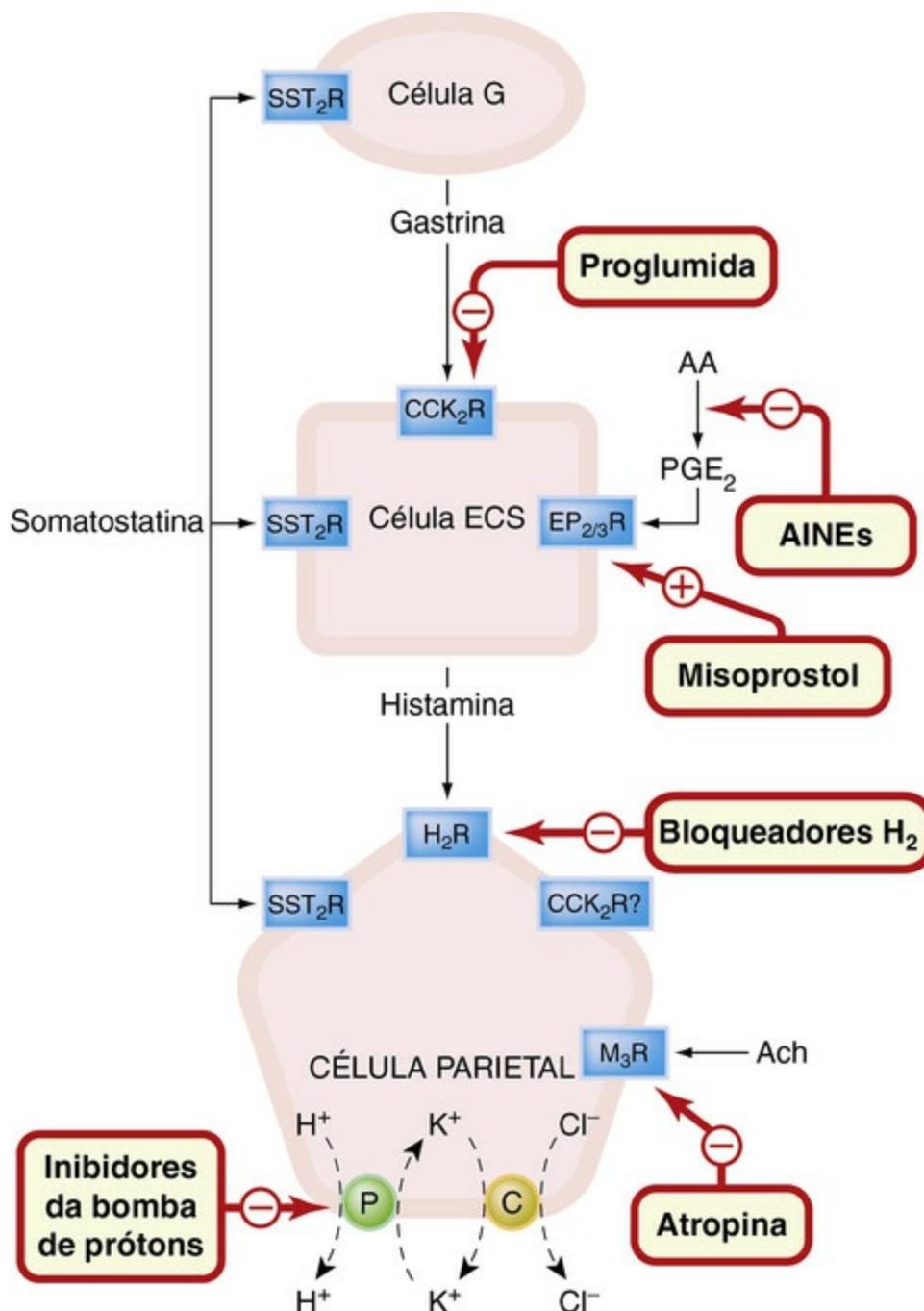


FIG. 30.2 Diagrama esquemático mostrando a regulação de uma célula parietal gástrica secretora de ácido, ilustrando o local de ação de fármacos que influenciam a secreção ácida. A etapa inicial do controle fisiológico da secreção é a liberação de gastrina pelas células G. A gastrina atua através do seu receptor CCK_2 presente nas células ECS evocando liberação de histamina, e pode também apresentar um efeito secundário direto sobre as próprias células parietais, embora esse fato não esteja esclarecido. A histamina atua sobre os receptores H_2 das células parietais elevando o AMPc, o qual ativa a secreção de ácido pela bomba de prótons. A estimulação vagal direta também provoca a secreção de ácido, e a acetilcolina liberada estimula diretamente os receptores M_3 nas células parietais. A somatostatina provavelmente exerce uma influência inibitória tônica sobre as células G, as células ECS e as células parietais, enquanto as prostaglandinas locais (ou terapeuticamente administradas) exercem efeitos inibitórios predominantemente sobre a função das células ECS. AA, ácido araquidônico; ACh, acetilcolina; AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; B, bomba de prótons (H^+K^+ -ATPase); C, carreador simporte de K^+ e Cl^- ; CCK_2R , receptor de gastrina/colecistoquinina; ECS (*enterocromaffim-símile*), célula enterocromafim secretora de histamina semelhante a mastócito; $EP_{2/3}R$, receptores 2 e 3 de prostaglandinas; H_2R , receptor H_2 da histamina; M_3R , receptor M_3 da acetilcolina; PGE_2 , prostaglandina E_2 ; SST_2R , receptor tipo 2 da somatostatina.

A gastrina estimula também a síntese de histamina pelas células ECS e aumenta, indiretamente, a secreção de pepsinogênio, estimula o fluxo sanguíneo e aumenta a motilidade gástrica. A liberação desse hormônio é controlada por transmissores neuronais e mediadores veiculados pelo sangue, bem como a química do conteúdo gástrico. Aminoácidos e pequenos peptídeos estimulam diretamente as células secretoras de gastrina, assim como o leite e soluções de sais de cálcio, o que explica por que é inadequado usar sais contendo sais de cálcio como antiácidos.

Acetilcolina

A acetilcolina (juntamente com uma bateria de outros neurotransmissores e peptídeos) é liberada de neurônios colinérgicos pós-ganglionares, estimula receptores M_3 muscarínicos específicos na superfície das células parietais (Cap. 13), elevando, em decorrência, o Ca^{2+} intracelular e estimulando a liberação de prótons. Também apresenta efeitos complexos em outros tipos celulares; através da inibição da liberação da somatostatina das células D, potencializa sua ação sobre a secreção de ácido pelas células parietais.

Prostaglandinas

A maioria das células do trato gastrointestinal produz prostaglandinas (PGs; ver Caps. 6 e 7), sendo as mais importantes a PGE_2 e a $PGEI_2$. As prostaglandinas exercem efeitos “citoprotetores” em muitos aspectos da função gástrica, incluindo aumento da secreção de bicarbonato (receptores $EP_{1/2}$), aumento da liberação de mucina protetora (receptores EP_4), redução da produção de ácido gástrico provavelmente por ação sobre os receptores $EP_{2/3}$ nas células ECS, e prevenindo a vasoconstrição (e, portanto, o dano à mucosa) que ocorre após estímulo agressivo. Essa ação provavelmente é mediada pelos receptores $EP_{2/4}$. O **misoprostol** (ver adiante) é uma prostaglandina sintética que provavelmente explora muitas dessas ações para manifestar seus efeitos terapêuticos.

Somatostatina

Este hormônio peptídico é liberado pelas células D em muitas regiões dentro do estômago. Mediante atuação no receptor 2 de somatostatina (SST_2), exerce efeitos inibitórios parácrinos sobre a liberação de gastrina pelas células G, sobre a liberação de histamina pelas células ECS, assim como diretamente sobre a produção de ácido pelas células parietais.

Coordenação dos fatores que regulam a secreção ácida

A regulação da célula parietal é complexa, e muitos hormônios locais provavelmente desempenham um papel no “ajuste fino” da resposta secretória. O modelo mais aceito atualmente é que o *eixo gastrina-ECS-célula parietal* é o mecanismo dominante para o controle da secreção de ácido. De acordo com essa ideia (Fig. 30.2), que é apoiada pela

maioria dos estudos feitos em camundongos transgênicos “nocaute”, a etapa inicial para o controle fisiológico da secreção é a liberação de gastrina pelas células G. Esta atua através do seu receptor CCK_2 nas células ECS promovendo liberação de histamina e pode também possuir um efeito secundário sobre as próprias células parietais, embora essa hipótese esteja em discussão. A histamina atua sobre os receptores H_2 das células parietais aumentando o AMPc e ativando a secreção de prótons, como descrito.

A estimulação vagal direta também pode provocar secreção de ácido (fato que fundamenta as “úlceras de estresse”) através da liberação de acetilcolina, que estimula diretamente os receptores M_3 presentes nas células parietais. A somatostatina provavelmente exerce sua influência inibitória tônica sobre as células G, as ECS e as células parietais. As prostaglandinas locais (ou administradas exogenamente) atuam em receptores $EP_{2/3}$, exercendo efeito inibitório predominantemente sobre a função das células ECS.

Esse sistema de controle é claramente complexo, mas a exposição prolongada dos tecidos ao excesso de secreção gástrica é perigosa e deve ser escrupulosamente regulada (Schubert & Peura, 2008).



Secreção de ácido gástrico, muco e bicarbonato

O controle do trato gastrointestinal é feito através de mecanismos neuronais e humorais.

- O ácido é secretado das células parietais gástricas por uma bomba de prótons (K^+/H^+ -ATPase).
- Os três secretagogos endógenos para ácido são histamina, acetilcolina e gastrina.
- As prostaglandinas E_2 e I_2 inibem a secreção de ácido, estimulam a secreção de muco e de bicarbonato e dilatam os vasos sanguíneos da mucosa.
- A somatostatina inibe todas as fases de ativação das células parietais.

A gênese de úlceras pépticas envolve:

- Infecção da mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*.
- Desequilíbrio entre os agentes que provocam dano da mucosa (ácido, pepsina) e os que a protegem (muco, bicarbonato, prostaglandinas E_2 e I_2 , e óxido nítrico).

Fármacos usados para inibir ou neutralizar a secreção de ácido gástrico

As principais indicações clínicas para reduzir a secreção de ácido são a *ulceração péptica* (duodenal e gástrica), a *DRGE* (na qual a secreção gástrica causa lesão no esôfago) e a *síndrome de Zollinger-Ellison* (uma rara afecção hipersecretora causada por um tumor secretor de gastrina). Se não for tratada, a DRGE pode causar displasia no epitélio esofágico que pode progredir para uma afecção pré-cancerosa potencialmente perigosa

denominada *esôfago de Barrett*.

As razões pelas quais as úlceras pépticas se desenvolvem ainda não estão completamente esclarecidas, embora a infecção da mucosa do estômago pelo *Helicobacter pylori*³ – um bacilo Gram-negativo que causa gastrite crônica – agora seja considerada a principal causa (especialmente da úlcera duodenal) e, conquanto existam alguns problemas com essa concepção (Axon, 2007), é a que dá o fundamento teórico usual para a terapêutica. O tratamento da infecção por *H. pylori* será discutido mais adiante.

Muitos AINEs inespecíficos (Cap. 26) causam sangramento e erosões gástricas através da inibição da ciclo-oxigenase-1, a enzima responsável pela síntese das prostaglandinas protetoras. Inibidores da ciclo-oxigenase-2 como o **celecoxibe**, mais seletivos, parecem causar menos lesões gástricas (ver discussão sobre essa questão no Cap. 26).

A terapia da úlcera péptica e da esofagite de refluxo visa diminuir a secreção de ácido gástrico usando antagonistas dos receptores H₂ ou inibidores da bomba de prótons, e/ou neutralizar o ácido secretado com antiácidos (Huang & Hunt, 2001). Esses tratamentos com frequência são acoplados a medidas para erradicar o *H. pylori* (Blaser, 1998 e Horn, 2000).

Antagonistas do receptor h₂ da histamina

A descoberta e o desenvolvimento de fármacos bloqueadores do receptor H₂ de histamina por Black *et al.* em 1972 foram um expressivo avanço no tratamento de úlceras gástricas – uma condição que até então só podia ser tratada através de cirurgia (às vezes heroica).⁴ A capacidade de distinguir entre subtipos de receptores de histamina usando agentes farmacológicos foi, por si só, um grande avanço intelectual. Os antagonistas do receptor H₂ da histamina inibem, competitivamente, as ações da histamina em todos os receptores H₂, mas seu principal uso clínico é como inibidores da secreção de ácido gástrico. Podem inibir a secreção de ácido estimulada pela histamina e pela gastrina; a secreção de pepsina também cai com a redução de volume do suco gástrico. Esses agentes não somente diminuem a secreção de ácido tanto basal quanto estimulada por alimentos em 90% ou mais, mas inúmeros ensaios clínicos indicam que também promovem fechamento de úlceras duodenais. No entanto, são prováveis as recidivas depois da suspensão do tratamento.

Os principais fármacos usados são **cimetidina**, **ranitidina** (algumas vezes combinada a **bismuto**), **nizatidina** e **famotidina**. Há poucas diferenças entre eles. O efeito da cimetidina sobre a secreção gástrica no homem é mostrado na Figura 30.3. O uso clínico dos antagonistas dos receptores H₂ é explicado no quadro clínico.

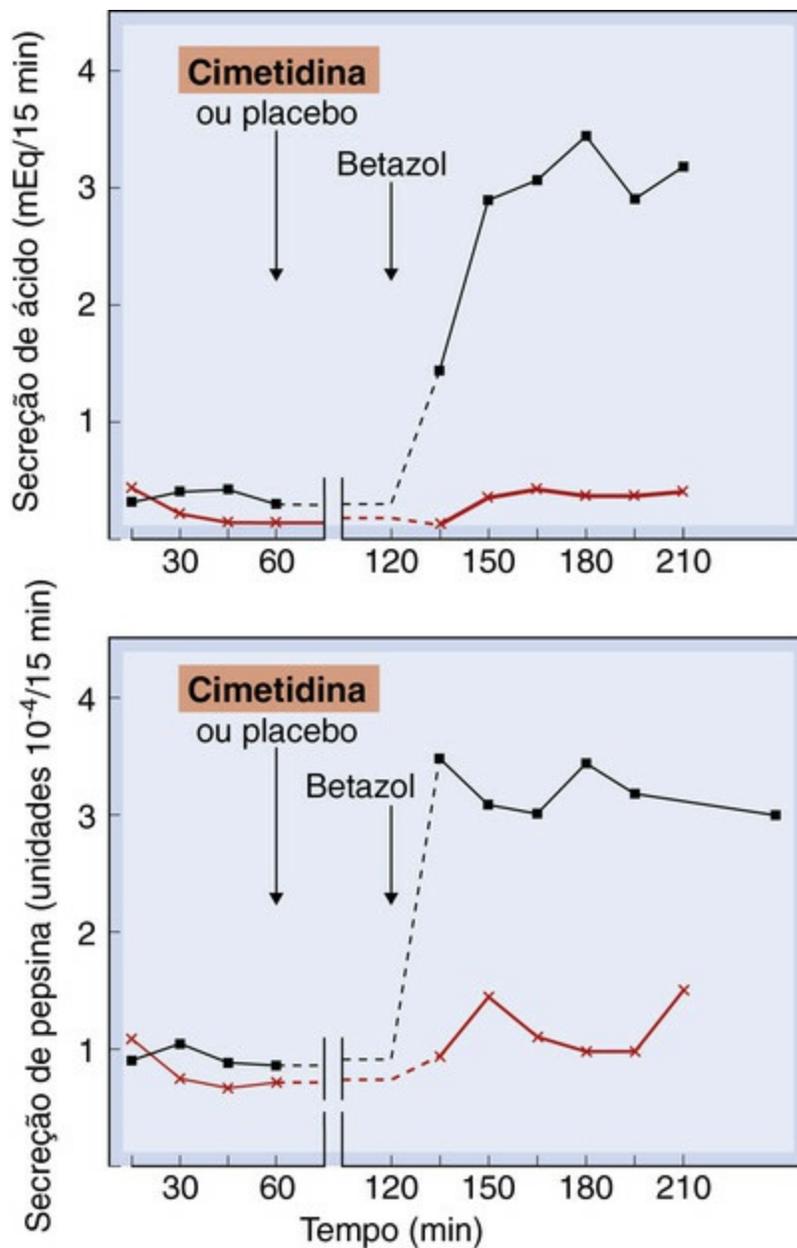


FIG. 30.3 Efeito da cimetidina sobre a secreção de ácido gástrico e de pepsina estimulada por betazol no homem. Cimetidina ou um placebo foi dado por via oral 60 minutos antes de uma injeção subcutânea (1,5 mg/kg) de betazol, um agonista relativamente específico dos receptores H₂ da histamina que estimula a secreção de ácido gástrico. (Modificado de Binder & Donaldson, 1978.)

Aspectos farmacocinéticos e efeitos indesejáveis

Os fármacos são, em geral, administrados por via oral e são bem absorvidos, embora também estejam disponíveis preparações para uso intramuscular e intravenoso (exceto a famotidina). As posologias são variáveis, em função do distúrbio que está sendo tratado. Formulações de cimetidina, ranitidina e famotidina em baixa dosagem e de venda livre estão à disposição para uso por curto prazo sem prescrição.

Os efeitos adversos são raros. Têm sido relatados casos de diarreia, tonturas, dores musculares, alopecia, *rashes* transitórios, confusão em idosos e hipergastrinemia. Em homens, a cimetidina ocasionalmente provoca ginecomastia e, raramente, diminuição da função sexual. Isso provavelmente é causado por sua pequena afinidade por receptores de andrógenos. A cimetidina (mas não outros antagonistas do receptor H₂) também inibe

o citocromo P450 e pode retardar o metabolismo (e, desse modo, potencializar a ação) de vários fármacos, incluindo anticoagulantes orais e antidepressivos tricíclicos.

Inibidores da bomba de prótons

O primeiro inibidor da bomba de prótons foi o **omeprazol**, que inibe irreversivelmente a H^+K^+ -ATPase (a bomba de prótons), ou seja, a etapa terminal na via secretora de ácido (Figs. 30.1 e 30.2). Reduzem-se as secreções de ácido gástrico basal e a estimulada por alimentos (Fig. 30.4). O fármaco compreende uma mistura racêmica de dois enantiômeros. Como o fármaco é uma base fraca, ele se acumula no ambiente ácido dos canalículos da célula parietal estimulada, onde é convertido em uma forma aquiral e se torna, depois, capaz de reagir com a ATPase e inativá-la. Esse acúmulo preferencial significa que tem um efeito específico sobre essas células. Outros inibidores da bomba de prótons (todos com um modo de ativação e farmacologia semelhantes) incluem o **esomeprazol** (o isômero [S] do omeprazol), **lansoprazol**, **pantoprazol** e **rabeprazol**. A indicação clínica para esses fármacos é dada no quadro clínico (ver adiante).



Usos clínicos de agentes que afetam a acidez gástrica

- Antagonistas dos receptores H_2 da histamina (p. ex., **ranitidina**):
 - *úlcera péptica*
 - *esofagite de refluxo*.
- Inibidores da bomba de prótons (p. ex., **omeprazol**, **lansoprazol**):
 - *úlcera péptica*
 - *esofagite de refluxo*
 - como componente da terapia na infecção pelo *Helicobacter pylori*
 - síndrome de Zollinger-Ellison (doença rara causada por tumores secretores de gastrina)
- Antiácidos (p. ex., **trissilicato de magnésio**, **hidróxido de alumínio**, **algínatos**):
 - *dispepsia*
 - alívio sintomático na *úlcera péptica* ou (**alginato**) *refluxo esofágico*.
- **Quelato de bismuto**:
 - como componente da terapia para infecção pelo *H. pylori*.

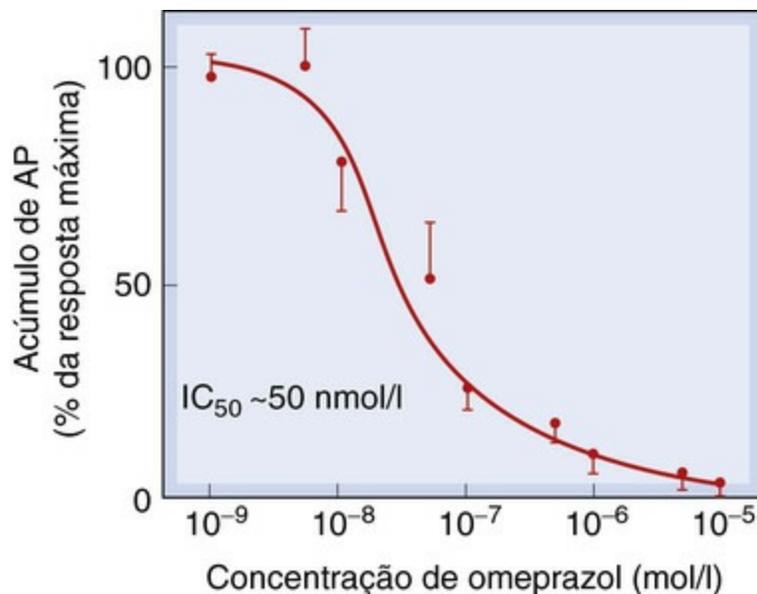


FIG. 30.4 Ação inibitória do omeprazol sobre a secreção de ácido de glândulas gástricas humanas isoladas estimuladas por 50 $\mu\text{mol/l}$ de histamina. A secreção de ácido foi medida pelo acúmulo de uma base fraca radiomarcada, aminopirina (AP), nos canais secretores. Os dados representam a média e o erro-padrão das medidas de oito pacientes. (Adaptado de Lindberg P et al. 1987 Trends Pharmacol Sci 8, 399–402.)

Aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos

A via de administração mais comum é a oral, embora existam algumas preparações injetáveis. O omeprazol é administrado por via oral, mas como se degrada rapidamente em pH baixo, é administrado em cápsulas contendo grânulos de revestimento entérico. Após a sua absorção no intestino delgado, passa do sangue para dentro das células parietais e depois para os canalículos onde exerce os seus efeitos. Doses aumentadas causam elevação desproporcional da concentração plasmática (possivelmente porque seu efeito inibitório sobre a secreção de ácido melhora sua própria biodisponibilidade). Embora sua meia-vida seja de cerca de 1 hora, uma dose diária única afeta a secreção de ácido por 2-3 dias, em parte porque se acumula nos canalículos e em parte porque inibe a $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ irreversivelmente. Com a dosagem diária, existe um efeito antissecretor crescente por até 5 dias, depois do qual se atinge um platô.

Os efeitos adversos dessa classe de fármacos são incomuns. Podem incluir cefaleia, diarreia (ambas algumas vezes intensas) e *rashes*. Foram relatadas tonturas, sonolência, confusão mental, impotência, ginecomastia e dores musculares e articulares. Os inibidores da bomba de prótons devem ser usados com cautela em pacientes com hepatopatia ou em mulheres que estejam grávidas ou amamentando. O uso desses fármacos pode “mascarar” os sintomas de câncer gástrico.

Antiácidos

Os antiácidos são o modo mais simples de tratar os sintomas da secreção excessiva de ácido gástrico. Neutralizam diretamente o ácido, que também tem o efeito de inibir a atividade das enzimas pépticas, que praticamente cessa em pH 5. Administrados em quantidade suficiente, por tempo suficiente, podem produzir fechamento de úlceras

duodenais, mas são menos eficazes para úlceras gástricas.

A maioria dos antiácidos em uso comum são sais de magnésio e alumínio. Os sais de magnésio causam diarreia, e os sais de alumínio, constipação, de modo que as misturas dos dois, felizmente, podem ser usadas para preservar a função normal do intestino. As preparações dessas substâncias (p. ex., mistura de **trissilicato de magnésio** e algumas preparações de alumínio patenteadas) contêm altas concentrações de sódio e não devem ser dadas a pacientes sob dieta com restrição de sódio. Existem inúmeras preparações de antiácidos; algumas das mais significativas são dadas adiante.

O **hidróxido de magnésio** é um pó insolúvel que forma cloreto de magnésio no estômago. Não produz alcalose sistêmica porque o Mg^{2+} é pouco absorvido no intestino. Outro sal, o trissilicato de magnésio, é um pó insolúvel que reage lentamente com o suco gástrico, formando cloreto de magnésio e sílica coloidal. Esse agente tem um efeito antiácido prolongado e também adsorve pepsina. O **carbonato de magnésio** também é usado.

O **gel de hidróxido de alumínio** forma cloreto de alumínio no estômago; quando este chega ao intestino, o cloreto é liberado e reabsorvido. O hidróxido de alumínio eleva o pH do suco gástrico para cerca de 4 e também adsorve pepsina. Sua ação é gradual e seu efeito continua por várias horas.⁵ O hidróxido de alumínio coloidal combina-se com fosfatos no trato gastrointestinal, e o aumento de eliminação de fosfato que ocorre nas fezes resulta em diminuição da eliminação de fosfato através do rim. Esse efeito tem sido usado para tratar pacientes com insuficiência renal crônica ([Cap. 29](#)). Outras preparações, como a **hidrotalcita**, contêm misturas de sais de alumínio e magnésio.

Alginatos ou **simeticona** algumas vezes são combinados aos antiácidos. Acredita-se que os alginatos aumentem a viscosidade e a aderência do muco à mucosa esofágica, formando uma barreira protetora, enquanto a simeticona é um agente “antiespumante”, com a intensão de aliviar a distensão abdominal e a flatulência.

Tratamento da infecção pelo *helicobacter pylori*

A infecção pelo *H. pylori* tem sido implicada como fator causal na produção de úlceras gástricas e, mais particularmente, de úlceras duodenais, bem como fator de risco para câncer gástrico. Na verdade, alguns argumentariam que a gastroduodenite infecciosa realmente é a entidade clínica principal associada a úlceras, e o câncer de estômago, sua seqüela proeminente. A erradicação da infecção pelo *H. pylori* seguramente promove fechamento rápido e duradouro de úlceras, sendo prática de rotina fazer testes para o microrganismo em pacientes que apresentem sintomas sugestivos. Se o teste for positivo, então o microrganismo poderá, em geral, ser erradicado com um esquema de 1 ou 2 semanas de “terapia tríplice”, compreendendo um inibidor da bomba de prótons combinado aos antibacterianos **amoxicilina** e **metronidazol** ou **claritromicina** ([Cap. 51](#)); outras combinações são também utilizadas. Ocasionalmente adicionam-se preparações contendo bismuto (ver adiante). Conquanto a eliminação do bacilo possa produzir remissão de úlceras por longo prazo, poderá ocorrer reinfecção pelo microrganismo.

Fármacos que protegem a mucosa

Afirma-se que alguns agentes, denominados *citoprotetores*, aumentam os mecanismos endógenos de proteção da mucosa e/ou proporcionam uma barreira física sobre a superfície da úlcera.

Quelato de bismuto

Às vezes, o **quelato de bismuto** (dicitratobismutato tripotássico) é usado em esquemas combinados para tratar *H. pylori*. Tem efeitos tóxicos sobre o bacilo e também pode impedir sua aderência à mucosa ou inibir suas enzimas proteolíticas bacterianas. Acredita-se que possua também outras ações protetoras da mucosa, por mecanismos que não são claros, e é amplamente utilizado como medicamento de venda livre para tratamento de sintomas gastrointestinais leves. Muito pouco é absorvido, mas se a eliminação renal for comprometida, as concentrações plasmáticas elevadas de bismuto poderão resultar em encefalopatia.

Os *efeitos adversos* incluem náuseas e vômitos e escurecimento da língua e das fezes.

Sucralfato

O **sucralfato** é um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada que libera alumínio em presença de ácido. O complexo residual possui forte carga negativa e se liga a grupos catiônicos em proteínas, glicoproteínas etc. Pode formar géis complexos com o muco, ação que se pensa diminuir a degradação do muco pela pepsina e limitar a difusão de íons H^+ . O sucralfato pode também inibir a ação da pepsina e estimular a secreção de muco, bicarbonato e prostaglandinas pela mucosa gástrica. Todas essas ações contribuem para o seu efeito protetor da mucosa.

O sucralfato é administrado por via oral, e 3 horas após a administração cerca de 30% ainda estão presentes no estômago. No ambiente ácido, o produto polimerizado forma uma pasta persistente que, por vezes, pode produzir uma crosta obstrutiva (conhecida como *bezoar*⁶) que fica presa ao estômago. Reduz a absorção de uma série de outros fármacos, incluindo antibióticos fluorquinolonas, **teofilina**, **tetraciclina**, **digoxina** e **amitriptilina**. Como exige ambiente ácido para ativação, os antiácidos administrados concomitantemente ou antes de sua administração reduzem sua eficácia.

Os efeitos adversos são poucos, sendo o mais comum a constipação. Efeitos menos comuns, além da formação de bezoar gástrico, incluem boca seca, náuseas, vômitos, cefaleia e *rashes*.

Misoprostol

As prostaglandinas das séries E e I têm, geralmente, uma ação homeostática protetora no trato gastrointestinal, e uma deficiência na produção endógena (depois da ingestão de um AINE, por exemplo) pode contribuir para a formação de úlcera. O **misoprostol** é um análogo estável da prostaglandina E_1 . É administrado por via oral e usado para promover a cicatrização de úlceras ou para prevenir lesão gástrica que pode ocorrer com o uso crônico de AINEs. Exerce ação direta sobre a célula ECS (e possivelmente sobre a célula

parietal também; [Fig. 30.2](#)), inibindo a secreção basal de ácido gástrico, bem como a estimulação da produção que ocorre em resposta a alimentos, pentagastrina e cafeína. Também aumenta o fluxo sanguíneo na mucosa e aumenta a secreção de muco e de bicarbonato.

Os efeitos adversos incluem diarreia e cólicas abdominais; também podem ocorrer contrações uterinas, de modo que o fármaco não deve ser usado durante a gravidez (a menos que deliberadamente para induzir abortamento terapêutico; [Cap. 35](#)). As prostaglandinas e os AINEs são discutidos mais detalhadamente nos [Capítulos 6 e 26](#).

Vômito

As náuseas e os vômitos são efeitos colaterais indesejáveis de muitos fármacos clinicamente úteis, notadamente os usados para quimioterapia, no câncer, mas também dos opioides, anestésicos gerais e digoxina. Eles também ocorrem na cinetose,⁷ durante o início da gravidez e em inúmeras doenças (p. ex., enxaqueca), bem como infecções bacterianas e virais.

Mecanismo reflexo do vômito

Vomitar é uma resposta defensiva com o objetivo de livrar o organismo de material tóxico ou irritante. Componentes venenosos, toxinas de bactérias e muitos fármacos citotóxicos (bem como distensão mecânica) desencadeiam a liberação de mediadores como o 5-HT nas células enterocromafins do revestimento do trato GI. Esses transmissores desencadeiam sinais nas fibras aferentes vagais. O ato físico de vomitar é coordenado centralmente pelo *centro do vômito (emético)* na medula; [Figura 30.5](#). De fato, essa não é uma localização anatômica individualizada, mas uma rede de vias neurais que integra sinais vindos de outras localizações. Uma dessas localizações, na *área postrema*, é conhecida como a *zona do gatilho quimiorreceptora (ZGQ)*. A ZGQ recebe estímulos do labirinto no ouvido interno, através do *núcleo vestibular* (o que explica o mecanismo da cinetose), e de aferentes vagais vindos do trato GI. Substâncias químicas tóxicas na corrente sanguínea também podem ser diretamente detectadas pela ZGQ porque a barreira hematoencefálica é relativamente permeável nessa área. A ZGQ é, portanto, o principal local de ação de muitos fármacos eméticos e antieméticos ([Tabela 30.1](#)).

Tabela 30.1**Locais de ação dos fármacos antieméticos comuns**

Classe	Fármacos	Local de Ação	Comentários
Anti-histamínicos	Cinarizina, ciclizina, prometazina	Receptores H ₁ no SNC (causando sedação) e possíveis ações anticolinérgicas no aparelho vestibular	Amplamente eficaz independentemente da causa da êmese
Antimuscarínicos	Hioscina	Ações anticolinérgicas no aparelho vestibular e possivelmente outros locais	Principalmente CN
Canabinoides	Nabilona	Provavelmente receptores CB ₁ no trato GI	VIFC
Antagonistas da dopamina	Fenotiazinas: proclorfenazina, perfenazina, trifluorfenazina, clorpromazina	Receptores D ₂ na ZGQ	VIFC, NVPO, NNV, DR
	Fármacos relacionados: droperidol, haloperidol	Receptores D ₂ no trato GI	VIFC, NVPO, DR
	Metoclopramida	Receptores D ₂ na ZGQ e trato GI	VIFC, NVPO
	Domperidona	Receptores D ₂ na ZGQ	VIFC
Glicocorticoides	Dexametasona	Provavelmente múltiplos locais de ação, incluindo o trato GI	VIFC; frequentemente usado em combinação com outros fármacos
Antagonistas da 5-HT ₃	Granisterona, ondasetrona, palonosetrona	Receptores 5-HT ₃ na ZGQ e trato GI	NVPO, VIFC
Antagonistas da neurocinina-1	Aprepitant, fosaprepitant	Receptores NK ₁ na ZGQ, centro do vômito e possivelmente no trato GI	VIFC; frequentemente dado em combinação com outro fármaco

VIFC, vômito induzido por fármacos citotóxicos; SNC, sistema nervoso central; ZGQ, zona de gatilho quimiorreceptora; GI, gastrointestinal; NVPO, náuseas e vômitos do pós-operatório; CN, cinetose; DR, doença da radiação.

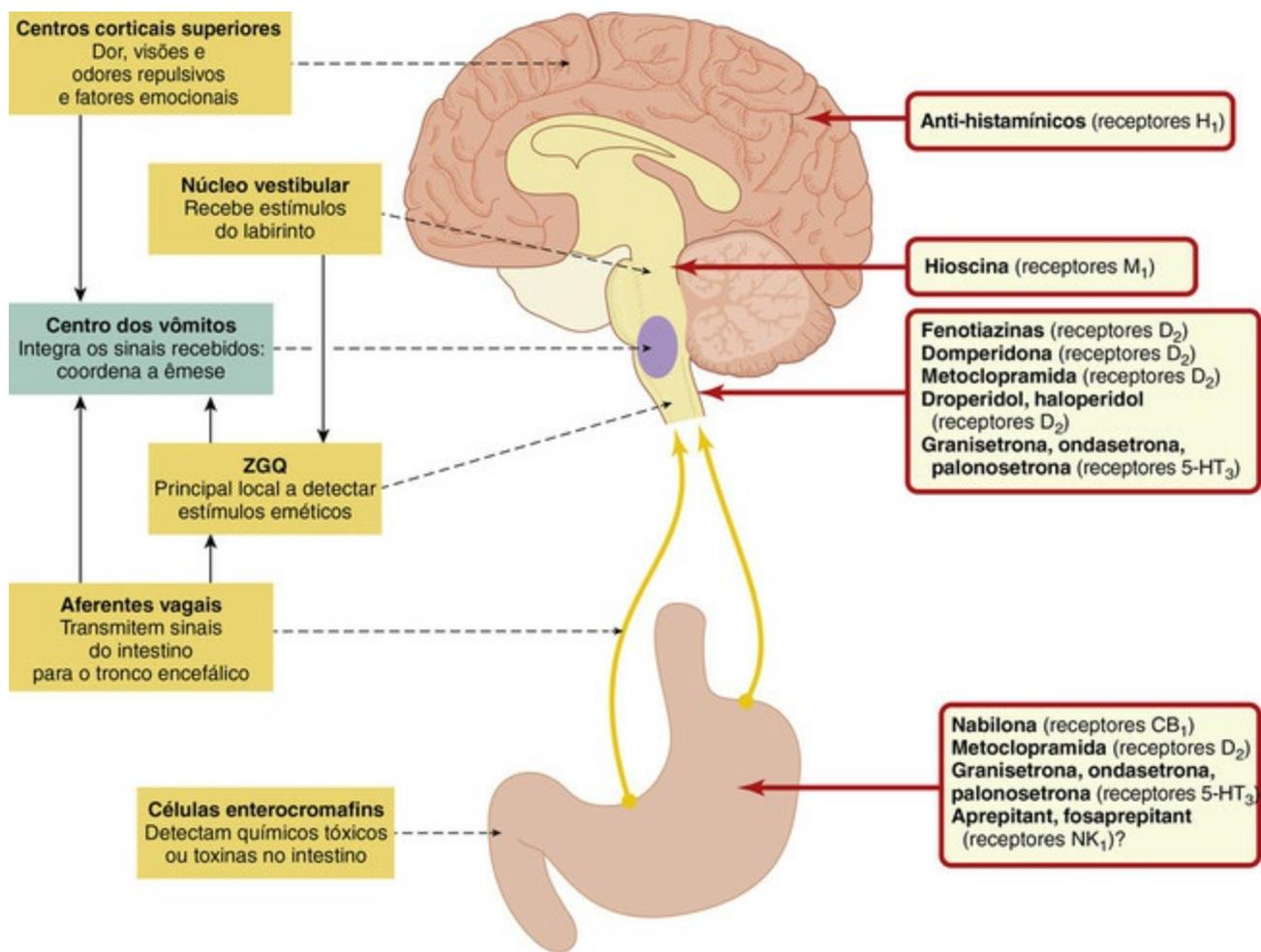


FIG. 30.5 Diagrama esquemático dos fatores envolvidos no controle dos vômitos, com os prováveis locais de ação dos antieméticos.

Existem três centros importantes localizados na medula. A zona do gatilho quimiorreceptora (ZGQ), o centro dos vômitos e o núcleo vestibular. O centro dos vômitos recebe estímulos da ZGQ, do trato GI (através de conexões aferentes vagais) e dos centros corticais superiores, e coordena o ato físico da êmese. Os aferentes vagais vindos do trato GI também se juntam diretamente à ZGQ, bem como aos estímulos do núcleo vestibular, que por sua vez recebe estímulos do labirinto. (Parcialmente baseado em um diagrama de Rojas & Slusher, 2012.)

O centro do vômito também recebe sinais diretamente dos aferentes vagais, bem como transmitidos através da ZGQ. Além desses, recebe estímulos de centros corticais superiores, explicando o porquê das visões ou odores desagradáveis ou repulsivos, ou estímulos emocionais fortes, poderem, por vezes, induzir náuseas e vômitos.

Os principais neurotransmissores envolvidos nesse neurocircuito são a acetilcolina, histamina, 5-HT, dopamina e a substância P, e os receptores para esses transmissores foram demonstrados nas áreas relevantes (Caps. 12-16, 38). Levanta-se a hipótese de que as encefalinas (Cap. 42) também estejam implicadas na mediação do vômito, atuando, possivelmente, em receptores opioides dos tipos δ (ZGQ) ou μ (centro do vômito). Também podem estar envolvidos a substância P (Cap. 18), atuando nos receptores de neurocinina-1 na ZGQ, e os endocanabinoides (Cap. 19).

A neurobiologia das náuseas é muito menos bem compreendida. As náuseas e a êmese podem ocorrer juntas ou separadamente e podem servir a diferentes funções fisiológicas (Andrews & Horn, 2006). Do ponto de vista do farmacologista, é mais fácil controlar a êmese do que as náuseas, sendo que muitos antieméticos eficazes (p. ex., antagonistas 5-HT₃) são muito menos eficazes a esse respeito.

Fármacos antieméticos

Existem vários agentes antieméticos disponíveis, em geral usados para condições específicas, embora possa haver certa sobreposição. Tais fármacos são de particular importância como complemento na quimioterapia para câncer, em que as náuseas e os vômitos produzidos por muitos citotóxicos (Cap. 56) podem ser quase insuportáveis.⁸ O uso de fármacos para alívio das náuseas matinais da gravidez sempre deve trazer à mente o problema da potencial lesão ao feto. Em geral, todos os fármacos devem ser evitados durante os primeiros 3 meses da gravidez, se possível. Detalhes sobre as principais categorias de antieméticos são discutidos adiante e seus principais usos clínicos estão resumidos no quadro. O quadro clínico adiante e a Tabela 30.1 fornecem um resumo dos seus prováveis locais de ação e da sua utilidade clínica.

Antagonistas de receptores

Muitos antagonistas de receptores H_1 (Cap. 26), muscarínicos (Cap. 13), 5-HT₃ (Cap. 15), da dopamina (Cap. 46) e NK₁ (Cap. 15) exibem atividade antiemética clinicamente útil.

Antagonistas dos receptores H_1

Os mais comumente empregados desse grupo são **cinarizina**, **ciclizina** e **prometazina**; são eficazes contra náuseas e vômitos originados de muitas causas, incluindo cinetose e a presença de irritantes no estômago. Nenhum é muito eficaz contra substâncias que atuam diretamente sobre a ZGQ. A prometazina é usada para náuseas matinais da gravidez (nas raras ocasiões em que o estado nauseoso é tão grave a ponto de justificar tratamento com fármacos) e tem sido usada pela NASA para o tratamento da cinetose do espaço. Os principais efeitos adversos são sonolência e sedação, conquanto possivelmente contribuindo para a eficácia clínica.



Mecanismo reflexo do vômito

Os estímulos eméticos incluem:

- substâncias químicas ou fármacos no sangue ou no intestino
- impulsos aferentes provindos do trato gastrointestinal, labirinto e sistema nervoso central (SNC).

As vias e mediadores incluem:

- impulsos da zona de gatilho quimiorreceptora e de vários outros centros do SNC retransmitidos ao centro dos vômitos
- transmissores químicos, como histamina, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, e substância P, atuando, sobre receptores H_1 , muscarínicos, D_2 , 5-HT₃ e NK₁, respectivamente.

Os antieméticos incluem:

- antagonistas dos receptores H_1 (p. ex., **cinarizina**)

- antagonistas muscarínicos (p. ex., **hioscina**)
- antagonistas dos receptores 5-HT₃ (p. ex., **ondansetrona**)
- antagonistas dos receptores D₂ (p. ex., **metoclopramida**)
- canabinoides (p. ex., **nabilona**)
- antagonistas da neurocinina-1 (p. ex., **aprepitanto**, **fusaprepitanto**).

Os principais efeitos adversos dos antieméticos mais usados incluem:

- sonolência e efeitos muscarínicos (**hioscina**, **nabilona** > **cinarizina**)
- reações distônicas (**metoclopramida**)
- distúrbios gerais do SNC (**nabilona**)
- cefaleia, desconfortos do trato gastrointestinal (**ondansetrona**).



Usos clínicos dos antieméticos

- Antagonistas dos receptores H₁ da histamina (ver também quadro clínico no [Cap. 26](#)):
 - **ciclizina**: cinetose
 - **cinarizina**: cinetose, distúrbios vestibulares (p. ex., doença de Ménière)
 - **prometazina**: náuseas matinais intensas da gravidez
- Antagonistas dos receptores muscarínicos:
 - **hioscina**: cinetose.
- Antagonistas dos receptores D₂ da dopamina:
 - fenotiazínicos (p. ex., **proclorperazina**): vômitos causados por uremia, radiação, gastroenterite viral, náuseas matinais intensas da gravidez.
 - **metoclopramida**: vômitos causados por uremia, radiação, distúrbios gastrointestinais, citotóxicos.
 - pelo fato de passar a barreira hematoencefálica com dificuldade, a **domperidona** tem menos probabilidade de causar efeitos colaterais centrais.
- Antagonistas dos receptores 5-HT₃ da 5-hidroxitriptamina (p. ex., **ondansetrona**): citotóxicos ou radiação, vômitos pós-operatórios.
- Canabinoides (p. ex., **nabilona**): citotóxicos ([Cap. 19](#)).

A **beta-histina** tem efeitos complexos na ação da histamina, antagonizando os receptores H₂, mas com uma atividade agonista fraca nos receptores H₁. É usada no controle das náuseas e vertigem associadas à *doença de Menière*.⁹

Antagonistas de receptores muscarínicos

A **hioscina** (escopolamina) é empregada principalmente para profilaxia e tratamento de cinetose e pode ser administrada por via oral ou em adesivo transdérmico. Os efeitos adversos mais comuns são secura de boca e visão embaçada. Também ocorre sonolência,

mas o fármaco tem menos ação sedativa que os anti-histamínicos devido à fraca penetração no sistema nervoso central.

Antagonistas dos receptores 5-HT₃

A **granisetrona**, **ondansetrona** e a **palonosetrona** (Cap. 15) são particularmente valiosas na prevenção e tratamento de vômitos e, em menor proporção, de náuseas, comumente observados no pós-operatório ou naqueles causados por radioterapia ou administração de fármacos citotóxicos como a **cisplatina**. O local primário de ação desses fármacos é a ZGQ. Podem ser administrados por via oral ou parenteral (às vezes útil se as náuseas já estiverem presentes). Os efeitos adversos, como cefaleia e desconforto gastrointestinal, são relativamente incomuns.

Antagonistas da dopamina

Os antipsicóticos fenotiazínicos (Cap. 45), como **clorpromazina**, **perfenazina**, **proclorperazina** e **trifluoperazina**, são antieméticos eficazes comumente usados para tratar as manifestações mais intensas de náuseas e vômitos associados a câncer, radioterapia, citotóxicos, opioides, anestésicos e outros fármacos. Podem ser administrados por via oral, intravenosa ou por supositório. Atuam, principalmente, como antagonistas dos receptores D₂ da dopamina na ZGQ (Fig. 30.5), mas também bloqueiam receptores de histamina e muscarínicos.

Os efeitos adversos são comuns e incluem sedação (especialmente clorpromazina), hipotensão e sintomas extrapiramidais, inclusive distonias e discinesia tardia (Cap. 46).

Outros fármacos antipsicóticos, como o **haloperidol**, o composto relacionado **droperidol** e a **levomepromazina** (Cap. 46), também atuam como antagonistas D₂ na ZGQ e podem ser usados para êmese aguda induzida por quimioterapia.

Metoclopramida e domperidona

A **metoclopramida** é um antagonista do receptor D₂ (Fig. 30.5) e é estreitamente relacionada com o grupo dos fenotiazínicos, atuando centralmente sobre a ZGQ e tendo ação periférica sobre o próprio trato gastrointestinal, aumentando a motilidade do esôfago, do estômago e do intestino. Isso não somente se acrescenta ao efeito antiemético, mas também explica seu uso no tratamento do refluxo gastresofágico e distúrbios hepáticos e biliares. Como a metoclopramida também bloqueia os receptores de dopamina (Cap. 44) em outras regiões do sistema nervoso central, produz alguns efeitos adversos, inclusive distúrbios do movimento (mais comuns em crianças e adultos jovens), cansaço, inquietação motora, torcicolo espasmódico (torção involuntária do pescoço) e crises oculógiras (movimentos oculares para cima involuntários). Estimula a liberação de prolactina (Caps. 33 e 35), causando galactorreia e distúrbios menstruais.

A **domperidona** é um fármaco semelhante, usado para tratar vômitos causados por citotóxicos, bem como sintomas gastrointestinais. Diferentemente da metoclopramida, não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, tem menos propensão a produzir efeitos colaterais centrais. Ambos os fármacos são dados por via

oral, têm meias-vidas plasmáticas de 4-5 horas e são eliminados na urina.

Antagonistas do receptor NK₁

A substância P causa êmese quando injetada intravenosamente e é liberada pelos nervos aferentes vagais gastrointestinais, assim como pelo próprio centro do vômito. O **aprepitanto** bloqueia os receptores da substância P (receptores NK₁; [Cap. 18](#)) na ZGQ e no centro do vômito. O aprepitanto é administrado por via oral, sendo eficaz no controle da fase tardia da êmese causada por fármacos citotóxicos, com poucos efeitos adversos significativos. O **fosaprepitanto** é um pró-fármaco do aprepitanto, e é administrado por via intravenosa.

Outros fármacos antieméticos

Evidências esparsas originalmente sugeriram a possibilidade de usar canabinoides ([Cap. 19](#)) como antieméticos ([Pertwee, 2001](#)). Verificou-se que o canabinol sintético **nabilona** diminui os vômitos causados por agentes que estimulam a ZGQ e, algumas vezes, é eficaz quando outros fármacos falham. O efeito antiemético é antagonizado pela **naloxona**, o que significa que os receptores opioides podem ser importantes no mecanismo de ação. A nabilona é dada por via oral; é bem absorvida no trato gastrointestinal e metabolizada em muitos tecidos. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 120 minutos, e seus metabólitos são eliminados na urina e nas fezes.

São comuns os efeitos adversos, especialmente sonolência, tonturas e boca seca. Alterações do humor e hipotensão postural também são razoavelmente frequentes. Alguns pacientes apresentam alucinações e reações psicóticas que fazem lembrar o efeito de outros canabinoides ([Cap. 19](#)).

Os glicocorticoides em altas doses (particularmente a **dexametasona**; [Caps. 26 e 33](#)) também podem controlar a êmese, especialmente quando causada por fármacos citotóxicos. O mecanismo de ação não é claro. A dexametasona pode ser utilizada isoladamente, porém em geral é combinada com um fenotiazínico, com ondansetrona ou aprepitanto.

Motilidade do trato gastrointestinal

Os fármacos que alteram a motilidade do trato gastrointestinal incluem:

- purgativos, que aceleram a passagem de alimentos através do intestino;
- agentes que aumentam a motilidade da musculatura lisa gastrointestinal sem causar purgação;
- antidiarreicos, que diminuem a motilidade;
- antiespasmódicos, que diminuem o tônus da musculatura lisa.

Os usos clínicos dos fármacos que afetam a motilidade do trato gastrointestinal estão resumidos adiante, no quadro clínico.



Fármacos e a motilidade do trato gastrointestinal

- Os purgativos incluem:
 - laxativos formadores de volume (p. ex., **fibra de ispaghula**, primeira escolha para ação lenta)
 - laxativos osmóticos (p. ex., **lactulose**)
 - emolientes fecais (p. ex., **docusato**)
 - purgativos estimulantes (p. ex., **sena**).
- Fármacos que podem aumentar a motilidade sem purgação:
 - **domperidona**, usada em distúrbios do esvaziamento gástrico.
- Fármacos usados no tratamento de diarreia:
 - reidratação oral com soluções isotônicas de NaCl mais glicose e cereal à base de amido (importante em lactentes)
 - agentes antimotilidade, como, por exemplo, **loperamida** (efeitos adversos: sonolência e náuseas)

Purgativos

O trânsito do alimento através do intestino pode ser agilizado por diferentes tipos de fármacos, como laxativos, emolientes fecais e purgativos estimulantes. Estes últimos podem ser usados para aliviar constipação ou evacuar o intestino antes de cirurgia ou exame.

Laxativos formadores de volume e osmóticos

Os *laxativos formadores de volume* incluem **metilcelulose** e certos extratos de plantas, como **sterculia**, **ágar**, **farelo** e **palha de ispaghula**. Esses agentes são polímeros polissacarídicos que não são digeridos na parte alta do trato gastrointestinal. Formam uma massa hidratada volumosa no lúmen intestinal, promovendo o peristaltismo e melhorando a consistência fecal. Podem levar vários dias para produzir efeitos, mas não têm efeitos adversos graves.

Os *laxativos osmóticos* consistem em solutos pouco absorvidos – os purgativos salinos – e a **lactulose**. Os principais sais em uso são o sulfato de magnésio e o hidróxido de magnésio. Produzindo uma carga osmótica, esses agentes prendem volumes aumentados de líquido no lúmen do intestino, acelerando a transferência do conteúdo intestinal através do intestino delgado. Isso resulta em volume anormalmente grande que entra no cólon, causando distensão e purgação em cerca de 1 hora. Podem ocorrer cólicas abdominais. A quantidade de magnésio absorvida depois de uma dose oral geralmente é pequena demais para ter efeitos sistêmicos adversos, mas esses sais devem ser evitados em crianças pequenas e em pacientes com função renal comprometida, nos quais podem causar bloqueio cardíaco, bloqueio neuromuscular ou depressão do sistema nervoso central. Conquanto soluções isotônicas ou hipotônicas de purgativos salinos causem purgação, as soluções hipertônicas podem causar vômitos. Algumas vezes, outros sais sódicos de fosfato e citrato são dados por via retal, por supositório, para aliviar a

constipação.

A lactulose é um dissacarídeo semissintético de frutose e galactose. É pouco absorvida e produz um efeito semelhante ao de outros laxativos osmóticos. A latência para o efeito é de 2-3 dias. Os efeitos adversos, vistos com altas doses, incluem flatulência, cólicas, diarreia e desequilíbrio eletrolítico. Pode desenvolver-se tolerância. Outro agente, o **macrogol**, que consiste em polímeros inertes do etilenoglicol, atua do mesmo modo.

Emolientes fecais

O **docusato de sódio** é um composto tensioativo que atua no trato gastrointestinal de maneira semelhante a um detergente e produz fezes mais ecidas. Adicionalmente, tem um modesto efeito estimulante laxativo. Outros agentes que proporcionam o mesmo efeito incluem o **óleo de amendoim**, administrado na forma de enema, e a **parafina líquida**, esta última raramente usada na atualidade.

Laxativos estimulantes

Os laxativos estimulantes atuam principalmente aumentando a secreção de eletrólitos e, portanto, de água pela mucosa e também aumentando o peristaltismo – possivelmente por estimulação de nervos entéricos. Podem ocorrer cólicas abdominais como efeito colateral com praticamente qualquer um desses fármacos.

O **bisacodil** pode ser administrado por via oral, mas a forma mais comum é em supositório. Nesse último caso, estimula a mucosa retal, induzindo defecação em 15-30 minutos. Supositórios de glicerol atuam da mesma maneira. O **picossulfato de sódio** e o docusato sódico têm ações semelhantes. O primeiro é dado por via oral e costuma ser usado em preparação para cirurgia intestinal ou colonoscopia.

Sena e **dantrona** são laxativos do tipo **antraquinona**. O princípio ativo (depois da hidrólise de ligações glicosídicas no caso do extrato de planta, a sena) estimula diretamente o plexo mioentérico, causando aumento do peristaltismo e, desse modo, a defecação. A dantrona é semelhante. Como esse fármaco é um irritante de pele e pode ser carcinogênico, geralmente é usado apenas em pacientes terminais.

Os laxativos de qualquer tipo não devem ser usados quando há obstrução intestinal. O uso exagerado pode levar a atonia de cólon, caso em que há diminuição da atividade propulsora natural. Nessas circunstâncias, o único modo de obter a defecação é tomar quantidades maiores de laxativos, de modo que surge uma espécie de dependência.

Fármacos que aumentam a motilidade gastrointestinal

A domperidona é usada, primariamente, como antiemético (descrito anteriormente), mas também aumenta a motilidade gastrointestinal (embora o mecanismo seja desconhecido). Clinicamente, aumenta a pressão no esfíncter esofágico inferior (desse modo, inibindo o refluxo gastresofágico), aumenta também o esvaziamento gástrico e o peristaltismo duodenal. É útil em distúrbios do esvaziamento gástrico e no refluxo gástrico crônico.

A metoclopramida (também antiemético) estimula a motilidade gástrica, provocando acentuada aceleração do esvaziamento gástrico. É útil no refluxo gastresofágico e em distúrbios do esvaziamento gástrico, mas é ineficaz no íleo paralítico.

A **prucaloprida** é um agonista seletivo do receptor 5-HT₄ que tem marcadas propriedades pró-cinéticas no intestino. Geralmente é usada apenas quando falham outros tipos de tratamentos laxativos.

Agentes antidiarreicos

Existem inúmeras causas de diarreia, inclusive doença subjacente, infecção, toxinas e até ansiedade. Também pode originar-se como efeito adverso de terapia medicamentosa ou de radioterapia. As repercussões variam desde leve desconforto e inconveniência até uma emergência médica que exige internação e hidratação e reposição eletrolítica por via parenteral. Globalmente, a doença diarreica aguda é uma das principais causas de morte em lactentes desnutridos, especialmente em países em desenvolvimento onde o atendimento médico seja menos acessível, e de 1-2 milhões de crianças morrem por ano pela simples falta de contramedidas.

Durante um episódio de diarreia há um aumento de motilidade do trato gastrointestinal, acompanhado do aumento das secreções, juntamente com diminuição da absorção de líquidos. Isso leva a uma perda de eletrólitos (particularmente Na⁺) e água. As toxinas da cólera e algumas outras toxinas bacterianas produzem profundo aumento de secreção de eletrólitos e de líquido por ativação irreversível das proteínas G que acoplam os receptores de superfície das células da mucosa à adenilil ciclase ([Cap. 3](#)).

Existem três abordagens ao tratamento da diarreia aguda grave:

- manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico;
- uso de anti-infecciosos;
- uso de espasmolíticos ou outros antidiarreicos.

A manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico por meio de reidratação oral é a primeira prioridade. A aplicação mais ampla dessa medida barata e simples poderia salvar a vida de muitos lactentes nos países em desenvolvimento. De fato, muitos pacientes não precisam de outro tratamento.

No íleo, como no néfron, há cotransporte de Na⁺ e glicose através da célula epitelial. A presença de glicose (e de alguns aminoácidos), portanto, aumenta a absorção de Na⁺ e, desse modo, a captação de água. Preparações de cloreto de sódio e glicose para reidratação oral estão disponíveis sob a forma de pó, pronto para ser dissolvido em água antes do uso.

Muitas infecções gastrointestinais têm origem viral e, como as que são bacterianas geralmente se resolvem de forma rápida, o uso de anti-infecciosos geralmente não é necessário nem útil. Contudo, outros casos podem necessitar de terapia mais agressiva. O *Campylobacter* sp. é a causa mais comum de gastroenterite bacteriana no Reino Unido, e as infecções graves podem exigir **ciprofloxacino**. As bactérias mais comuns encontradas por viajantes incluem *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Shigella*, bem como protozoários, como *Giardia* e *Cryptosporidium* spp. O tratamento farmacológico ([Caps. 51](#) e [54](#)) pode ser

necessário para essas e outras infecções mais graves.

Diarreia do viajante

Milhões de pessoas atravessam fronteiras internacionais a cada ano. Muitas viajam sem intercorrências, mas muitas voltam com sintomas GI como a diarreia, tendo encontrado *E. coli* produtora de enterotoxina (a causa mais comum) ou outros microrganismos. A maioria das infecções é leve e autolimitada, exigindo apenas reposição oral de líquido e sal, como já foi detalhado. Os princípios gerais para o tratamento farmacológico da diarreia do viajante são detalhados por [Gorbach \(1987\)](#).¹⁰ Informações atualizadas sobre a afecção, inclusive a prevalência de organismos infecciosos ao redor do mundo, bem como diretrizes de tratamento recomendadas, foram publicadas no Reino Unido pelo National Travel Health Network and Centre (a lista de referências traz os *sites* úteis).

Agentes antimotilidade e espasmolíticos

Os principais agentes farmacológicos que diminuem a motilidade são os opioides ([Cap. 42](#)) e antagonistas dos receptores muscarínicos ([Cap. 13](#)). Agentes nesse último grupo quase nunca são empregados como terapia primária para diarreia em razão de suas ações sobre outros sistemas, mas pequenas doses de **atropina** são às vezes usadas, combinadas com **difenoxilato**. A ação da **morfina**, arquétipo dos opioides, sobre o trato alimentar é complexa; aumenta o tônus e as contrações rítmicas do intestino, mas diminui a atividade propulsora. Os esfíncteres pilórico, ileocólico e anal ficam contraídos, e o tônus do intestino grosso aumenta acentuadamente. Seu efeito global é constipante.

Os principais opioides usados para alívio sintomático de diarreia são **codeína** (um congênere da morfina), difenoxilato e **loperamida** (ambos congêneres da **petidina** que não atravessam com facilidade a barreira hematoencefálica e são usados somente por suas ações no intestino). Todos podem ter efeitos adversos, inclusive constipação, cólicas abdominais, sonolência e tonturas. Pode ocorrer também a perda completa da motilidade intestinal (íleo paralítico). Não devem ser usados em crianças (com menos de 4 anos de idade).

A loperamida é o fármaco de primeira escolha para a diarreia do viajante e é componente de vários antidiarreicos patenteados. Tem uma ação relativamente seletiva sobre o trato gastrointestinal e sofre recirculação êntero-hepática significativa. Reduz a frequência das cólicas abdominais, diminui a eliminação de fezes e abrevia a duração da doença.

O difenoxilato também não possui atividade semelhante à da morfina no sistema nervoso central, embora grandes doses (25 vezes mais altas) produzam efeitos opioides típicos. As preparações de difenoxilato geralmente também contêm atropina. Codeína e loperamida têm ações antissecretoras, além de seus efeitos sobre a motilidade intestinal.

Os “opioides endógenos”, as encefalinas ([Cap. 42](#)), também têm um papel na regulação da secreção intestinal. O **racecadotril** é um pró-fármaco do **tiorfano**, um inibidor da encefalinase. Ao prevenir a quebra das encefalinas, este fármaco reduz a secreção intestinal em excesso, vista durante episódios de diarreia. É usado em

combinação com terapia de reidratação.

Os agonistas dos receptores canabinoides também reduzem a motilidade intestinal em animais, muito provavelmente diminuindo a liberação de acetilcolina dos nervos entéricos. Tem havido relatos esporádicos de um efeito benéfico da *cannabis* contra disenteria e cólera.

Os fármacos que reduzem a motilidade gastrointestinal também são úteis na síndrome do intestino irritável e na doença diverticular. Antagonistas dos receptores muscarínicos (Cap. 13) usados para esse propósito incluem atropina, hioscina, **propantelina** e **dicicloverina**. Considera-se que essa última possa ter certa ação relaxante direta adicional sobre o músculo liso. Todos produzem efeitos colaterais antimuscarínicos, como secura de boca, visão embaçada e retenção urinária. A **mebeverina**, um derivado da reserpina, tem ação relaxante direta sobre o músculo liso gastrointestinal. São poucos os efeitos adversos.

Adsorventes

Os adsorventes são usados no tratamento sintomático de alguns tipos de diarreia, embora não tenham sido realizados ensaios apropriadamente controlados para provar sua eficácia. As principais preparações usadas contêm caolim, pectina, greda, carvão, metilcelulose e atapulgita ativada (silicato de alumínio e magnésio). Sugere-se que esses agentes possam atuar adsorvendo microrganismos ou toxinas, alterando a flora intestinal ou revestindo e protegendo a mucosa intestinal, mas não há evidências sólidas sobre isso. Por vezes, o caolim é dado misturado com a morfina (p. ex., a mistura de caolim e morfina, *British Pharmacopoeia*).

Fármacos para doença intestinal crônica

Essa categoria compreende a *síndrome do cólon irritável* (SII) e as *doenças inflamatórias intestinais*. A SII é caracterizada por crises de diarreia, constipação ou dor abdominal. A etiologia da doença é incerta, mas fatores psicológicos podem ter alguma participação. O tratamento é sintomático, usando-se uma dieta rica em fibras mais loperamida ou um laxativo, se necessário.

A *colite ulcerativa* e a *doença de Crohn* são formas de doenças inflamatórias intestinais afetando o cólon ou o íleo. Trata-se de distúrbios inflamatórios autoimunes, que podem ser graves e progressivos, necessitando de tratamento com fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores (Cap. 26) e, ocasionalmente, ressecção cirúrgica. São usados frequentemente os seguintes agentes.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides são potentes anti-inflamatórios e são comentados detalhadamente nos Capítulos 26 e 33. Os fármacos de escolha são em geral **prednisolona** ou **budesonida** (embora outros possam ser usados). São dados por via oral ou localmente no intestino por supositórios ou enemas.

Aminossalicilatos

Conquanto os glicocorticoides sejam úteis para as crises agudas de doenças inflamatórias intestinais, não são ideais para o tratamento de longo prazo (em razão de seus efeitos colaterais). A manutenção da remissão tanto na colite ulcerativa quanto na doença de Crohn, em geral, é obtida com os aminossalicilatos, embora sejam menos úteis nessa última condição.

A **sulfassalazina** consiste no sulfonamídico sulfapiridina ligado ao ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). Esse último constitui a parte ativa quando liberado no cólon. Seu mecanismo de ação é obscuro; pode reduzir a inflamação por remoção de radicais livres, inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos e/ou por diminuição da quimiotaxia dos neutrófilos e da geração de superóxidos. Seus efeitos adversos são diarreia, hipersensibilidade aos salicilatos e nefrite intersticial. O 5-ASA não é absorvido, mas a parte sulfapiridina, que parece terapeuticamente inerte nesse caso, é absorvida, e seus efeitos adversos são os associados às sulfonamidas ([Cap. 51](#)).

Compostos mais novos nessa classe, que presumivelmente compartilham um mecanismo de ação semelhante, incluem **mesalazina** (o próprio 5-ASA), **olsalazina** (um 5-ASA ligado por uma ponte que é hidrolisada por bactérias residentes no cólon) e **balsalazida** (um pró-fármaco a partir do qual o 5-ASA também é liberado após hidrólise da ligação diazo).

Outros fármacos

O **metotrexato** e os imunossupressores **ciclosporina**, **azatioprina** e **6-mercaptopurina** ([Cap. 26](#)) também são usados, por vezes, em pacientes com doença inflamatória intestinal grave. Os biológicos **infliximabe** e **adalimumabe**, anticorpos monoclonais direcionados contra o fator de necrose tumoral (TNF)- α ([Cap. 26](#)), também têm sido usados com sucesso. Esses fármacos são caros e, no Reino Unido, seu uso é restrito à doença de Crohn moderada e grave, não responsiva a glicocorticoides ou imunomoduladores.

O antialérgico **cromoglicato de sódio** ([Cap. 28](#)) algumas vezes é usado para tratar sintomas gastrointestinais associados a alergias alimentares.

Fármacos que afetam o sistema biliar

A afecção patológica mais comum do trato biliar é a *colelitíase* por colesterol, formação de cálculos biliares com um alto conteúdo de colesterol. A cirurgia, em geral, é a opção preferida, mas há fármacos ativos por via oral que dissolvem cálculos biliares de colesterol não calcificados, “radiolúcidos”. O principal agente é o **ácido ursodesoxicólico**, um constituinte menor da bile humana (mas o principal ácido biliar no urso, por isso seu nome). O principal efeito adverso é diarreia.

A cólica biliar, produzida pela passagem de cálculos biliares pelo ducto biliar, pode ser muito grave, podendo requerer alívio de imediato. A morfina alivia a dor com eficácia, mas pode ter um efeito local indesejável porque causa constrição do esfíncter de Oddi e

eleva a pressão no ducto biliar. A **buprenorfina** pode ser preferível. A petidina tem ações semelhantes, embora relaxe outros músculos lisos, por exemplo, os do ureter. A atropina é comumente empregada para aliviar o espasmo biliar porque tem ação antiespasmódica e pode ser usada em conjunto com a morfina. O **trinitrato de glicerila** (Cap. 21) pode produzir acentuada queda da pressão intrabiliar e pode ser usado para aliviar o espasmo biliar.

Rumos futuros

Você estará perdoado se pensa que a ampla disponibilidade dos diferentes tipos de fármacos antissecretórios seguros satisfaz as necessidades médicas para o tratamento da úlcera péptica, porém não é isso que ocorre. Embora a incidência de úlceras GI tenha diminuído graças ao uso de tais fármacos, outras doenças associadas ao excesso de produção de ácido (DRGE, lesões causadas por AINEs) estão aumentando, pelo menos nos países “desenvolvidos”. Existem também muitas razões pelas quais os fármacos existentes não têm um desempenho adequado em alguns pacientes ou se tornam menos ativos nos tratamentos de longa duração.

A busca por novos fármacos antissecretórios é, portanto, uma tarefa contínua. Entre os mais recentes agentes que estão sendo considerados estão os antagonistas H_2 , os antagonistas de receptores de gastrina e os fármacos bloqueadores de ácidos potássicos competitivos. Estes últimos funcionam porque os íons potássio são trocados por prótons através da bomba de prótons (Fig. 30.1) e, portanto, os antagonistas de potássio representam uma modalidade alternativa para a inibição da secreção de ácido. Infelizmente, os agentes produzidos até agora têm desapontado nos ensaios clínicos. [Krznaric et al. \(2011\)](#) apresenta um relato sobre as necessidades nessa área.

Referências e leitura complementar

Inervação e hormônios do trato gastrointestinal

Hansen, M. B. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. *Pharmacol. Toxicol.* 2003; 92:249–257. (Pequena revisão do papel do sistema nervoso entérico no controle da motilidade gastrointestinal, da atividade secretora, do fluxo sanguíneo e do estado imunológico; fácil leitura)

Sanger, G. J. Neurokinin NK_1 and NK_3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141:1303–1312. (Revisão útil que trata dos usos atuais e dos potenciais usos futuros dos antagonistas das neurocininas na fisiologia e na patologia gastrointestinais)

Spiller, R. Serotonergic modulating drugs for functional gastrointestinal diseases. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 54:11–20. (Um artigo excelente e “facilmente digerível” que descreve as últimas ideias sobre a utilização dos agonistas e antagonistas da 5-hidroxitriptamina na função gastrointestinal; diagramas úteis)

Secreção gástrica

Binder, H. J., Donaldson, R. M., Jr. Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. *Gastroenterology*.

1978; 74:371–375.

Chen, D., Friis-Hansen, L., Håkanson, R., Zhao, C.-M. Genetic dissection of the signaling pathways that control gastric acid secretion. *Inflammopharmacology*. 2005; 13:201–207. (Descreve experimentos utilizando “nocautes” de receptores para analisar os mecanismos que controlam a produção de ácido gástrico)

Cui, G., Waldum, H. L. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13:493–496. (Revisão curta sobre o papel central das células ECS na regulação da secreção de ácido. Fácil leitura)

Horn, J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin. Ther.* 2000; 22:266–280. [discussion 265]. (Excelente visão geral)

Huang, J. Q., Hunt, R. H. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15:355–370.

Krznaric, Z., Ljubas Kelecic, D., Rustemovic, N., et al. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. *Dig. Dis.* 2011; 29:469–475. (Um bom relato para as deficiências de fármacos antissecretores atuais e a necessidade de inovação no campo)

Linberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B. Structure-activity relationships of omeprazole analogues and their mechanism of action. *Trends Pharmacol. Sci.* 1987; 8:399–402.

Schubert, M. L., Peura, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008; 134:1842–1860. (Revisão curta sobre o papel central das células ECS na regulação da secreção de ácido. Fácil leitura)

Uso de fármacos em distúrbios GI

Axon, A. T. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Adv. Med. Sci.* 2007; 52:55–60. (Análise crítica sobre a evidência epidemiológica da relação entre infecções causadas por *H. pylori* e câncer gástrico)

Black, J. W., Duncan, W. A.M., Durant, C. J., et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature*. 1972; 236:385–390. (Artigo seminal que define a abordagem farmacológica para a inibição da secreção de ácido por meio de antagonismo a um receptor de histamina alternativa)

Blaser, M. J. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ*. 1998; 316:1507–1510. (Revisão sucinta; ênfase nos desenvolvimentos futuros)

Klotz, U. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56:353–362.

Mossner, J., Caca, K. Developments in the inhibition of gastric acid secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35:469–475. (Visão geral útil sobre algumas novas direções do desenvolvimento de fármacos gastrointestinais)

Pertwee, R. G. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001; 48:859–867.

Náuseas e Vômitos

Andrews, P. L., Horn, C. C. Signals for nausea and emesis: implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton. Neurosci.* 2006; 125:100–115.

Hesketh, P. J. Potential role of the NK₁ receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support. Care Cancer*. 2001; 9:350–354.

Hornby, P. J. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am. J. Med.*. 2001; 111:106S–112S. (*Ampla revisão do controle central do vômito*)

Rojas, C., Slusher, B. S. Pharmacological mechanisms of 5-HT(3) and tachykinin NK(1) receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur. J. Pharmacol.*. 2012; 684:1–7.

Tramèr, M. R., Moore, R., Reynolds, D. J., McQuay, H. J. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *Br. Med. J.*. 1997; 314:1088–1092.

Yates, B. J., Miller, A. D., Lucot, J. B. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res. Bull.*. 1998; 5:395–406. (*Bom apanhado dos mecanismos que fundamentam a cinetose e seu tratamento*)

Motilidade do trato gastrointestinal

De Las Casas, C., Adachi, J., Dupont, H. Travellers' diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*. 1999; 13:1373–1378. (*Artigo de revisão*)

Gorbach, S. L. Bacterial diarrhoea and its treatment. *Lancet ii*. 1987; 1378–1382.

O sistema biliar

Bateson, M. C. Bile acid research and applications. *Lancet*. 1997; 349:5–6.

Recursos úteis na web

<www.nathnac.org> (*Site da UK Health Protection Agency's National Travel Health Network and Centre. Esse site está dividido em duas partes: uma para pessoas leigas e outra para profissionais da saúde. Clique nesta última e entre em "Travellers' diarrhoea" como palavra-chave para pesquisar sobre informações atuais e recomendações*).

¹Nos Estados Unidos, GERD (*gastro-esophageal reflux disease*) para refletir a diferente ortografia do esôfago.

²Estes dois peptídeos partilham a mesma sequência C-terminal pentapeptídea, biologicamente ativa.

³A infecção pelo *Helicobacter pylori* no estômago tem sido classificada como carcinogênio classe I (definido) para câncer gástrico.

⁴Essa época foi referida como a "era aC" – antes da cimetidina – da gastroenterologia ([Schubert & Peura 2008](#))! É o atestado da importância clínica do desenvolvimento desse fármaco.

⁵Houve uma sugestão – em que muitos não acreditam mais – de que o alumínio poderia desencadear doença de Alzheimer. De fato, o alumínio não é absorvido em qualquer grau significativo no seguimento da administração oral de hidróxido de alumínio, embora quando introduzido por outras vias (p. ex., durante a diálise renal com soluções contaminadas com alumínio) seja extremamente tóxico.

⁶Derivada de uma palavra persa com o significado de "cura para o envenenamento". Refere-se à crença de que um chá preparado com crostas de restos que foram impactados, retirados do estômago de caprinos, protegeria a pessoa contra envenenamento tentado por inimigos.

⁷De fato, a palavra *náusea* é derivada do termo grego que significa "barco", com a implicação óbvia associada à cinetose (enjoo de movimento). *Vomitar* é derivada do latim, e o *vomitorium* era a passagem "mais rápida" para a saída de emergência de teatros antigos. Faz certo sentido, você haverá de concordar!

⁸Relatou-se que um paciente jovem e medicamente qualificado tratado com quimioterapia combinada para sarcoma declarou que "a intensidade dos vômitos era tal que a morte parecia um alívio bem-vindo".

⁹Uma condição incapacitante denominada com o epônimo do físico francês que descobriu que as náuseas e a vertigem que caracterizam esta condição estão associadas a um distúrbio do ouvido interno.

¹⁰Que observou, jocosamente (embora precisamente), que “as viagens alargam a mente e soltam os intestinos”.

O controle da glicemia e o tratamento farmacológico do diabetes melito

Considerações gerais

Neste capítulo, descrevemos o controle endócrino da glicose no sangue pelos hormônios pancreáticos, especialmente a *insulina*, mas também o *glucagon* e a *somatostatina*; os hormônios produzidos no intestino (*incretinas*), *peptídeo glucagon-símile 1* (GLP-1) e *peptídeo inibidor gástrico* (GIP, também conhecida por peptídeo insulínico dependente). Desse modo, abordamos o diabetes melito e o seu tratamento através de vários tipos de insulina (incluindo análogos de insulina) e outros agentes hipoglicemiantes – metformina, sulfonilureias, inibidores da α -glucosidase, miméticos das incretinas de longa ação como a exenatida, e gliptinas, que potenciam as incretinas ao impedir a sua degradação.

Introdução

A insulina é o principal hormônio controlador do metabolismo intermediário. O efeito mais notável é o de diminuir a glicose no sangue. A secreção de insulina reduzida (ou falta dela) provoca diabetes melito. Está geralmente relacionada com uma reduzida sensibilidade à sua ação, “resistência à insulina”, o que se associa à obesidade. O diabetes melito, conhecido desde os tempos antigos, é assim denominado devido à excreção de grandes quantidades de açúcar através da urina (causada pela ação diurética osmótica da alta concentração de glicose na urina). O diabetes tem aumentado rapidamente para proporções epidêmicas (a par com a obesidade, [Cap. 32](#)) e as consequências são terríveis – acelera a aterosclerose (infarto cerebral e do miocárdio, gangrena e amputação de membros), insuficiência renal, neuropatias e cegueira.

Neste capítulo descrevemos, em primeiro lugar, o controle do açúcar no sangue. A segunda parte deste capítulo é dedicada aos diferentes tipos de diabetes melito e o papel dos fármacos no seu tratamento. O diabetes, em conjunto com a obesidade ([Cap. 32](#)), a hipertensão ([Cap. 22](#)) e a dislipidemia ([Cap. 23](#)) englobam aquilo a que atualmente se chama de “síndrome metabólica”, um conjunto de patologias comuns e um problema crescente associado a muitas condições fatais. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos novos fármacos, incluindo vários vocacionados para o controle do açúcar no sangue, que agem em muitos mecanismos alterados pela síndrome metabólica. Apesar do esforço e criatividade que têm sido dedicados a este problema, o sucesso clínico tem sido modesto.

Controle da glicemia

A glicose é a fonte obrigatória de energia para o cérebro no adulto, e o controle fisiológico da glicemia reflete as necessidades de manter o aporte adequado de combustível em face de uma ingestão intermitente de alimentos e de uma demanda metabólica variável. Com a alimentação estão disponíveis quantidades de combustível superiores ao que é necessário imediatamente, e as calorias em excesso são armazenadas sob a forma de glicogênio ou gordura. Durante o jejum, essas reservas energéticas devem ser mobilizadas de forma altamente regulada. O hormônio regulador mais importante é a *insulina*, cujas ações são descritas a seguir. O aumento da glicemia estimula a secreção de insulina ([Fig. 31.1](#)), enquanto a redução da mesma reduz a secreção desse hormônio. O efeito da glicose na secreção de insulina depende de se a carga de glicose é administrada por via intravenosa ou por via oral. A glicose administrada por via oral é mais eficaz no estímulo da secreção da insulina, pois estimula a liberação dos hormônios incretinas pelo intestino, os quais promovem secreção de insulina ([Fig. 31.1](#)). A glicose é menos eficaz na estimulação da secreção de insulina nos pacientes com diabetes ([Fig. 31.2](#)). A *hipoglicemia*, causada pelo excesso de insulina exógena, não só reduz a secreção da insulina endógena como também provoca a secreção de um conjunto de hormônios “contrarreguladores”, incluindo o *glucagon*, a *epinefrina* (*adrenalina*) ([Cap. 14](#)), os *glicocorticoides* ([Cap. 33](#)) e o *hormônio do crescimento* ([Cap. 33](#)), todos eles promovendo aumento da glicemia. Seus principais efeitos sobre a captação de glicose e o metabolismo dos carboidratos são resumidos na [Tabela 31.1](#) e comparados com aqueles exercidos pela insulina.

Tabela 31.1**Efeito dos hormônios sobre a glicemia**

Hormônio	Principais ações	Principais estímulos para a secreção	Principal efeito
Principal hormônio regulador			
Insulina	↑ Captação de glicose	Elevação aguda da glicemia Incretinas (GIP e GLP-1)	↓ Glicemia
	↑ Síntese de glicogênio		
	↓ Glicogenólise		
	↓ Gliconeogênese		
Principais hormônios contrarreguladores			
Glucagon	↑ Glicogenólise	Hipoglicemia (<i>i. e.</i> , glicemia < 3 mmol/L), (p. ex., com exercício, estresse, refeições com elevado teor de proteína), etc.	↑ Glicemia
	↑ Gliconeogênese		
Epinefrina (adrenalina)	↑ Glicocorticoides		
Glicocorticoides	↓ Captação de glicose		
	↑ Gliconeogênese		
	↓ Captação e utilização de glicose		
Hormônio do crescimento	↓ Captação de glicose		

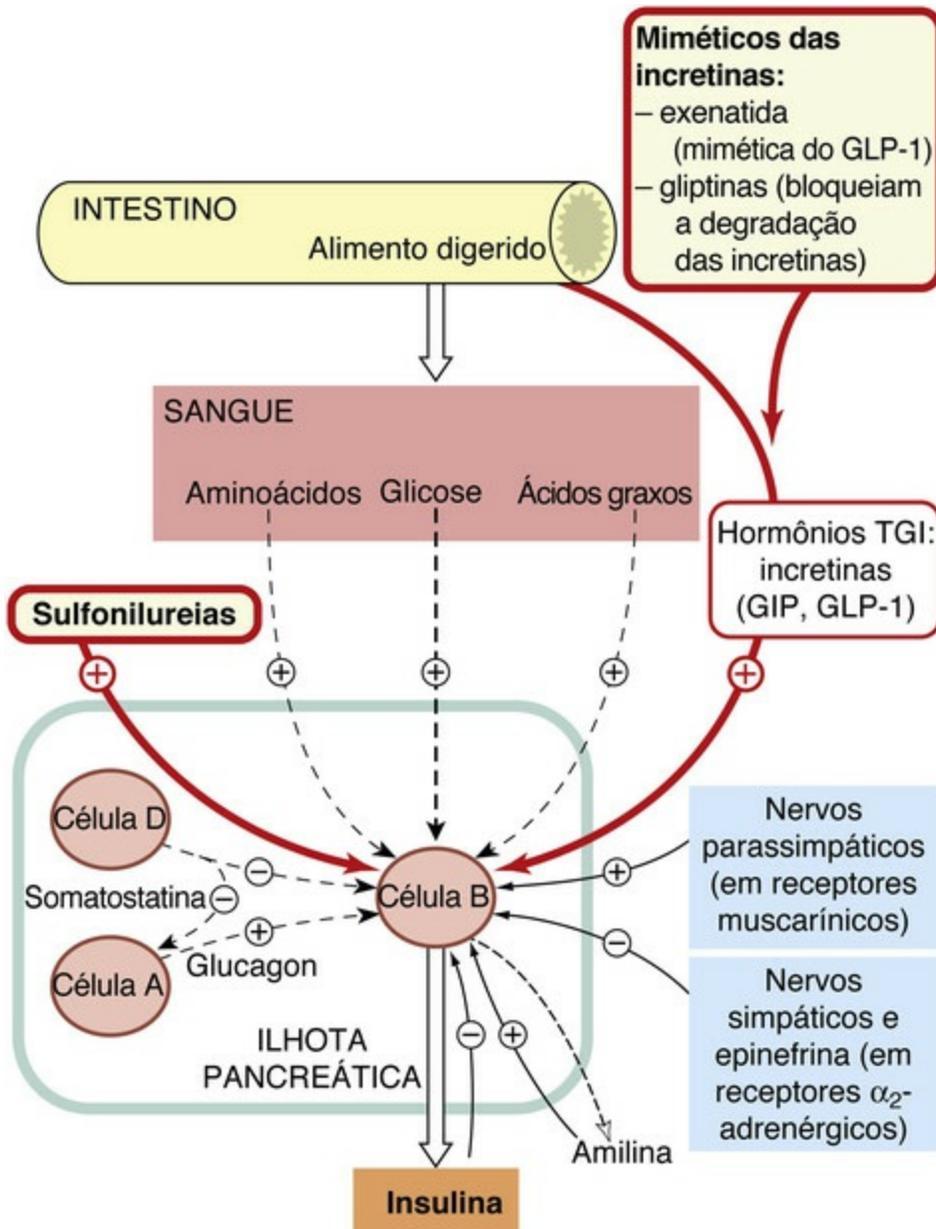


FIG. 31.1 Fatores que regulam a secreção de insulina.

A glicemia é o fator mais importante. Os fármacos utilizados para estimular a secreção de insulina são mostrados nos quadros com bordas vermelhas. O glucagon potencializa a liberação de insulina, mas se opõe a alguns de seus efeitos periféricos e aumenta os níveis glicêmicos. GIP, peptídeo inibidor gástrico (*gastric inhibitory peptide*); TGI, trato gastrointestinal; GLP-1, peptídeo glucagon-símile-1 (*glucagon-like peptide-1*).

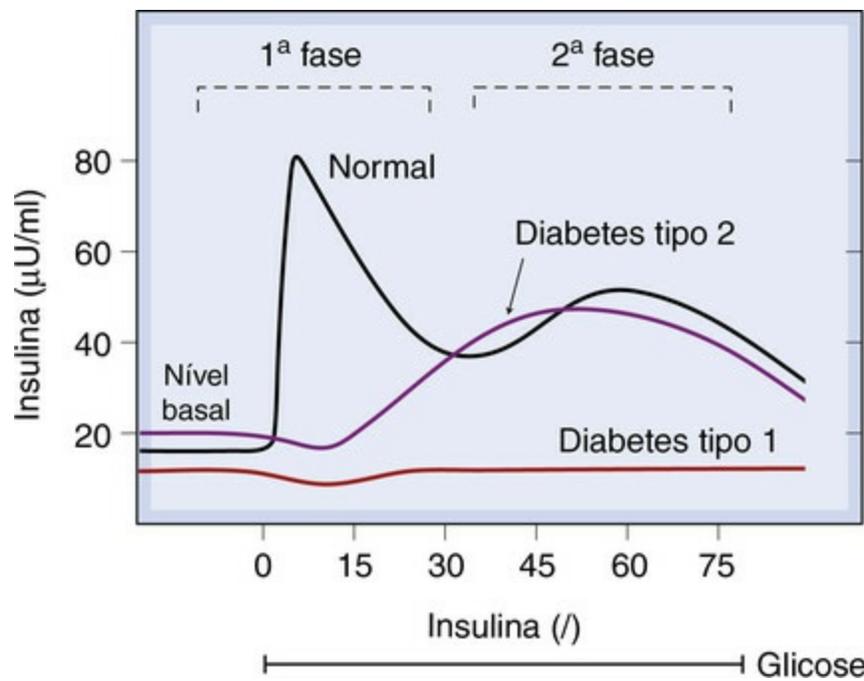


FIG. 31.2 Diagrama esquemático da liberação bifásica de insulina em resposta a uma infusão constante de glicose.

A primeira fase está ausente no diabetes melito tipo 2 (não insulino-dependente), e ambas estão ausentes no diabetes melito tipo 1 (insulino-dependente). A primeira fase também é produzida por aminoácidos, sulfonilureias, glucagon e por hormônios do trato gastrointestinal. (Dados de Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr 1981 Am J Med 70, 579–588.)

Hormônios das ilhotas pancreáticas

As ilhotas de Langerhans, a zona endócrina do pâncreas, são constituídas por quatro tipos principais de células secretoras de peptídeos: as células B (ou β) secretam *insulina*, as células A (ou α) secretam *glucagon*, as células D secretam *somatostatina* e as células PP secretam *polipeptídeo pancreático* (PP).

▼ O PP é um peptídeo de 36 aminoácidos da mesma família do neuropeptídeo Y (Cap. 14) e do peptídeo YY (Cap. 32). É liberado após a refeição e está implicado no controle da ingestão de alimentos (Cap. 32): o PP age em receptores acoplados à proteína G e também inibe a secreção pancreática exócrina e a contração do músculo liso biliar e do intestinal.

A parte central de cada ilhota contém principalmente células B, as quais são as predominantes, envoltas por um manto de células A intercaladas com células D ou células PP (Fig. 31.1). Além da insulina, as células B secretam um peptídeo denominado *peptídeo amiloide das ilhotas* ou *amilina*, o qual retarda o esvaziamento gástrico e se opõe à insulina ao estimular a quebra de glicogênio no músculo estriado, e o peptídeo C (pág. 381). O glucagon se opõe aos efeitos da insulina, aumentando a glicemia e estimulando a degradação de proteínas no músculo. A somatostatina inibe a secreção de insulina e de glucagon. Distribui-se amplamente fora do pâncreas e também é liberada pelo hipotálamo, inibindo a liberação de hormônio do crescimento pela hipófise (Cap. 33).

Insulina

A insulina foi a primeira proteína cuja sequência de aminoácidos foi identificada (pelo grupo de Sanger em Cambridge, em 1955). Consiste em duas cadeias peptídicas (uma delas contendo 21 resíduos de aminoácidos e a outra, 30) ligadas por duas pontes dissulfeto.

Síntese e secreção

A exemplo de outros hormônios peptídicos (Cap. 19), a insulina é sintetizada como precursor (pré-pró-insulina) no retículo endoplasmático rugoso. A pré-pró-insulina é transportada ao complexo de Golgi, onde sofre clivagem proteolítica em pró-insulina e, em seguida, em insulina e um fragmento de função incerta denominado peptídeo C.¹ A insulina e o peptídeo C são armazenados em grânulos nas células B e são normalmente secretados em conjunto por exocitose em quantidades equimolares juntamente com quantidades menores e variáveis de pró-insulina.

O principal fator que controla a síntese e a secreção de insulina é a concentração de glicose no sangue (Fig. 31.1). As células B respondem tanto à concentração absoluta de glicose quanto à taxa de mudança do nível de glicemia. Outros estímulos fisiológicos à secreção de insulina incluem aminoácidos (principalmente arginina e leucina), ácidos graxos, o sistema nervoso parassimpático e *incretinas* (especialmente *GLP-1* e o *GIP*, v. pág. 385). Farmacologicamente, as sulfonilureias (págs. 388-389) atuam promovendo liberação de insulina.

Há uma liberação basal constante de insulina, e um aumento da glicose no sangue estimula uma descarga adicional. Essa resposta possui duas fases: uma fase inicial rápida que reflete a liberação do hormônio armazenado, e uma fase tardia mais lenta que reflete a liberação contínua do hormônio armazenado e a síntese de novo hormônio (Fig. 31.2). A resposta encontra-se alterada no diabetes melito, conforme será discutido adiante.

Os canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP} ; Cap. 4) determinam o potencial de repouso da membrana nas células B. A glicose penetra nas células B através de um transportador de superfície de membrana denominado Glut-2 e o subsequente metabolismo, via glucocinase (que é a enzima glicolítica reguladora nas células B), liga a secreção da insulina à glicose extracelular. O consequente aumento do ATP nas células B bloqueia os canais de K_{ATP} provocando despolarização membranar. A despolarização abre os canais de cálcio dependentes de voltagem levando a um influxo de Ca^{2+} . Isso estimula a secreção de insulina na presença de mensageiros amplificadores incluindo diacilglicerol, ácido araquidônico não esterificado (que facilita ainda mais a entrada de Ca^{2+}) e produtos da 12-lipoxigenase sobre o ácido araquidônico (sobretudo *ácido 12-S-hidroxiicosatetraenoico* ou 12-S-HETE; ver Cap. 17). As fosfolipases são comumente ativadas pelo Ca^{2+} , porém o ácido araquidônico livre é liberado nas células B por uma fosfolipase A_2 sensível ao ATP e insensível ao Ca^{2+} (ASCI, do inglês *ATP-sensitive, Ca²⁺-insensitive*). Consequentemente, nas células B, tanto a entrada de Ca^{2+} quanto a produção de ácido araquidônico são operadas pelo ATP, estabelecendo um vínculo entre o estado energético da célula com a secreção de insulina.

A liberação de insulina é inibida pelo sistema nervoso simpático (Fig. 31.1). A epinefrina eleva a glicemia através da inibição da liberação de insulina (via receptores α_2 -adrenérgicos) e por promover glicogenólise através dos receptores β_2 no músculo estriado e no fígado. Diversos peptídeos, incluindo a somatostatina, a galanina (um ativador endógeno dos canais K_{ATP}) e a amilina, também inibem a secreção de insulina.

Cerca de um quinto da insulina armazenada no pâncreas de um ser humano adulto é secretado diariamente. A concentração plasmática de insulina após uma noite de jejum é de cerca de 20-50 pmol/L. A concentração plasmática de insulina está reduzida nos pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 (insulino-dependente) (pág. 386), e acentuadamente elevada nos pacientes portadores de *insulinomas* (tumores funcionantes raros das células B), assim como o peptídeo C, o qual é liberado concomitantemente.² Também está elevada na obesidade e em outros estados de resistência à insulina com valores glicêmicos normais.

Efeitos

A insulina é o principal hormônio que controla o metabolismo intermediário, exercendo seus principais efeitos sobre o fígado, gordura e músculo (Tabela 31.2). É um *hormônio anabólico*: seu efeito global consiste em conservar os combustíveis energéticos ao facilitar a captação e o armazenamento de glicose, aminoácidos e lipídeos após uma refeição. Agudamente, ela promove redução da glicemia. Por conseguinte, uma queda dos níveis de insulina no plasma promove elevação da glicemia. As vias bioquímicas através das quais a insulina exerce seus efeitos são resumidas na Figura 31.3, e os aspectos moleculares de seus mecanismos são discutidos mais adiante.

Tabela 31.2

Efeitos da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas

Tipo de metabolismo	Células hepáticas	Células adiposas	Músculo
Metabolismo de carboidratos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Gliconeogênese ↓ Glicogenólise ↑ Glicólise ↑ Glicogênese 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Captação de glicose ↑ Síntese de glicerol 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Captação de glicose ↑ Glicólise ↑ Glicogênese
Metabolismo lipídico	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipogênese ↓ Lipólise 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Síntese de triglicerídeos ↑ Síntese de ácidos graxos ↓ Lipólise 	
Metabolismo proteico	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Degradação de proteínas 	-	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Captação de aminoácidos ↑ Síntese de proteínas

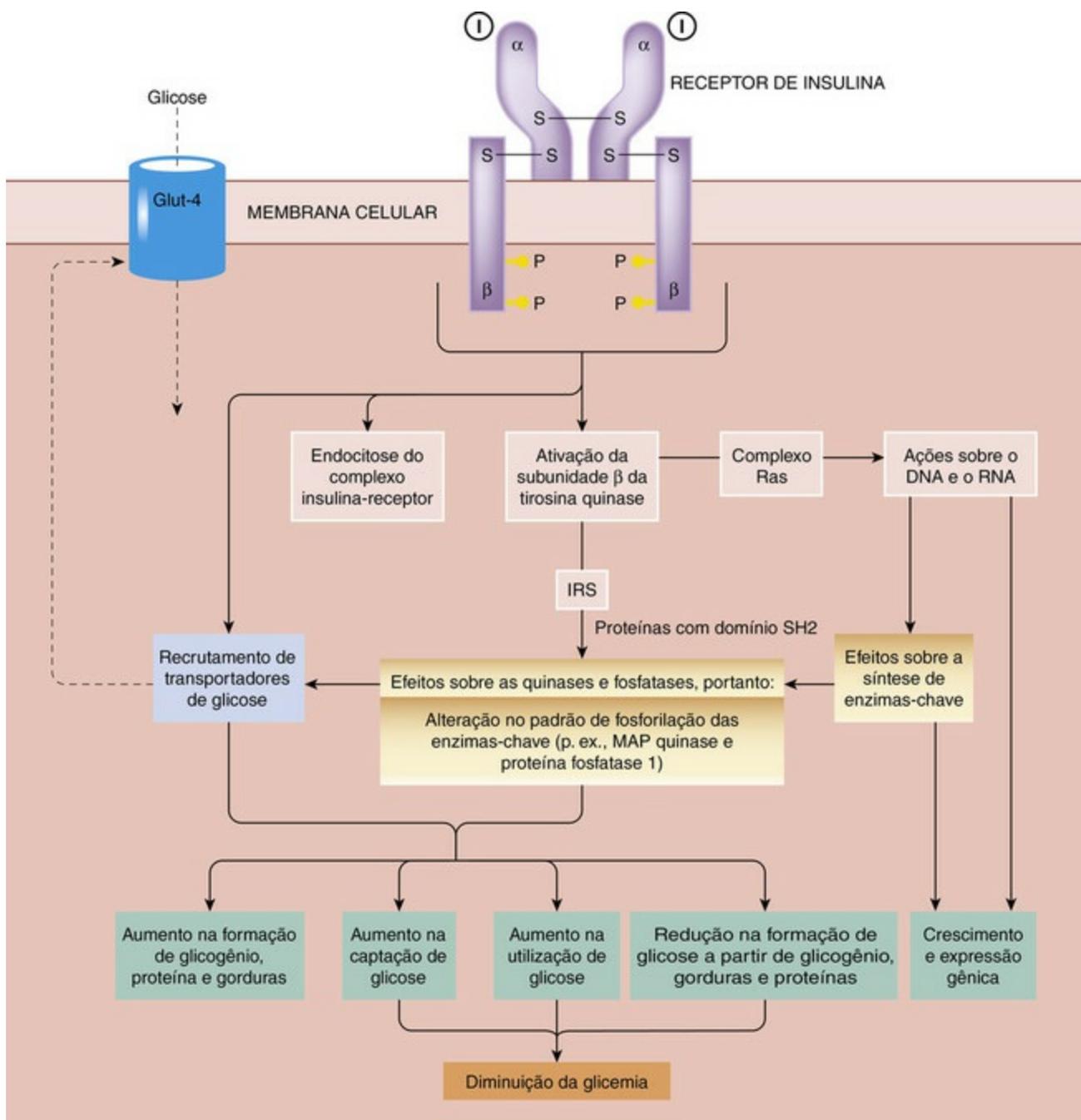


FIG. 31.3 Vias de sinalização da insulina.

I, insulina; Glut-4, um transportador de glicose sensível à insulina presente em células musculares e adiposas; IRS, substrato do receptor de insulina (*insulin receptor substrate*) (diversas formas: 1-4).

A insulina influencia o metabolismo da glicose na maioria dos tecidos, principalmente o fígado, onde ela inibe a glicogenólise (degradação do glicogênio) e a gliconeogênese (síntese de glicose a partir de substratos não glicídicos) e, ao mesmo tempo, estimula a síntese de glicogênio. Também aumenta a utilização da glicose na glicólise, mas o efeito principal é o de aumentar as reservas de glicogênio hepático.

No músculo, ao contrário do fígado, a absorção de glicose é lenta e é o elemento limitador no metabolismo de carboidratos. A insulina origina um transportador de glicose denominado Glut-4 que está armazenado nas vesículas e, minutos após, é expresso na superfície membranar. Isso facilita a captação de glicose e estimula a síntese do glicogênio e a glicólise.

Além do músculo, a insulina também aumenta a captação de glicose através do Glut-4 no tecido adiposo. Um dos principais produtos do metabolismo da glicose no tecido

adiposo é o glicerol, o qual é esterificado com ácidos graxos para formar os triglicerídeos, afetando, dessa forma, o metabolismo dos lipídeos (Tabela 31.2).

A insulina aumenta a síntese de ácidos graxos e de triglicerídeos no tecido adiposo e no fígado. Ela inibe a lipólise, em parte, através da desfosforilação – e consequente inativação – das lipases (Tabela 31.2). A insulina também inibe os efeitos lipolíticos da epinefrina, do hormônio do crescimento e do glucagon, opondo-se às suas ações sobre a adenilil ciclase.

A insulina estimula a captação de aminoácidos pelo músculo e aumenta a síntese proteica. Ela também diminui o catabolismo das proteínas e inibe a oxidação de aminoácidos no fígado.

Outros efeitos metabólicos da insulina incluem o transporte para o interior das células de K^+ , Ca^{2+} , nucleosídeos e de fosfato inorgânico.³

Efeitos da insulina em longo prazo

Além dos rápidos efeitos sobre o metabolismo exercidos através da alteração da atividade de enzimas e de proteínas transportadoras, a insulina possui ações em longo prazo que ocorrem pela alteração na síntese de enzimas. É um importante hormônio anabólico durante o desenvolvimento fetal. Ela estimula a proliferação celular e está envolvida no crescimento e desenvolvimento somático e visceral.

As ações mitogênicas da insulina representam uma grande preocupação no desenvolvimento de análogos da insulina; a **insulina glargina** (um análogo amplamente utilizado; pág. 387) é 6-8 vezes mais mitogênico do que a insulina humana, e células de câncer de mama em cultura se proliferam em resposta a concentrações próximas àsquelas utilizadas na terapêutica com esse análogo *in vitro*, todavia não há informação se existe alguma comparação clinicamente significativa *in vivo*. Além disso, ratos que receberam análogos de insulina de longa duração desenvolveram tumores mamários.

Mecanismo de ação

A insulina liga-se a um receptor específico presente na superfície de suas células-alvo. O receptor é um grande complexo glicoproteico transmembrana que pertence à família dos receptores tipo 3 acoplados à tirosina quinase (Cap. 3) e consiste em duas subunidades α e duas subunidades β (Fig. 31.3). Os receptores ocupados se agregam em grupos os quais são subsequentemente internalizados em vesículas, resultando em uma modulação negativa da via. A insulina internalizada é degradada no interior dos lisossomas, enquanto os receptores são reciclados e retornam para a membrana plasmática.

▼ Os mecanismos de transdução de sinais que associam a ligação do receptor aos efeitos biológicos da insulina são complexos. A autofosforilação do receptor – o primeiro passo da transdução do sinal – ocorre em consequência de dimerização, o que permite que cada receptor fosforile o outro, conforme explicado no Capítulo 3.

As proteínas tipo *substrato do receptor da insulina* (IRS, do inglês *insulin receptor substrate*) sofrem rápida fosforilação da tirosina especificamente em resposta à insulina e ao fator de crescimento insulina-símile 1, mas não a outros fatores de crescimento. O

substrato mais bem caracterizado é o IRS-1, com 22 resíduos tirosina, os quais são potenciais locais de fosforilação. Ele interage com proteínas que contêm um domínio denominado SH2 (Cap. 3, Fig. 3.15), transmitindo adiante o sinal da insulina. Camundongos nocaute com deficiência de IRS-1 são hiporresponsivos à insulina (resistência à insulina), todavia os mesmos não se tornam diabéticos devido à acentuada compensação das células B que promovem aumento da secreção de insulina. Por outro lado, camundongos que não expressam IRS-2 não conseguem compensar e desenvolvem diabetes franco, o que implica o gene do IRS-2 como um gene candidato para o diabetes tipo 2 humano (as proteínas IRS são revisadas por Lee & White, 2004). A ativação da fosfatidilinositol 3-quinase pela interação do seu domínio SH2 com o IRS fosforilado possui diversos efeitos importantes, incluindo o recrutamento de transportadores de glicose (Glut-4) sensíveis à insulina a partir do complexo de Golgi para a membrana plasmática no músculo e nas células do tecido adiposo.

As ações em longo prazo da insulina estão associadas a efeitos sobre o DNA e o RNA, os quais são mediados, pelo menos em parte, pelo complexo de sinalização Ras. A Ras é uma proteína que regula o crescimento celular e os ciclos entre uma forma ativa ligada ao GTP e uma forma inativa ligada ao GDP (Caps. 3 e 56). A insulina desloca o equilíbrio a favor da forma ativa e desencadeia uma cascata de fosforilação que resulta na ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAP-quinase), a qual, por sua vez, ativa diversos fatores de transcrição nucleares, levando à expressão de genes que estão envolvidos tanto com o crescimento celular quanto com o metabolismo intermediário.

O uso da insulina para tratamento do diabetes melito é discutido adiante.

Glucagon

Síntese e secreção

O glucagon é um polipeptídeo de cadeia única composto de 21 resíduos de aminoácidos, sintetizado principalmente nas células A das ilhotas, porém também pode ser produzido no trato gastrointestinal superior. Possui uma homologia considerável com outros hormônios do trato gastrointestinal, incluindo a secretina, o peptídeo intestinal vasoativo e o GIP (Cap. 30).

Os aminoácidos (principalmente a L-arginina) estimulam a secreção do glucagon, e a ingestão de uma refeição de teor proteico elevado aumenta a secreção de glucagon, mas a variação diurna nas concentrações plasmáticas de glucagon é menor que para a insulina. A secreção de glucagon é estimulada por baixas concentrações de glicose e de ácidos graxos no plasma e inibida por elevadas concentrações dos mesmos. A atividade nervosa simpática e a epinefrina circulante estimulam a liberação de glucagon através dos receptores β -adrenérgicos. A atividade nervosa parassimpática também eleva a secreção, enquanto a somatostatina, liberada pelas células D adjacentes às células A secretoras de glucagon na periferia das ilhotas, inibe a liberação de glucagon.



O pâncreas endócrino e a glicemia

- As ilhotas de Langerhans secretam insulina pelas células B (ou β), glucagon pelas células A e somatostatina pelas células D.
 - Muitos fatores estimulam a secreção de insulina, sendo a glicemia o principal deles. As incretinas, principalmente o GIP e o GLP-1, secretados respectivamente pelas células K e L no intestino, são também fatores importantes.
 - A insulina exerce ações metabólicas essenciais como hormônio de armazenamento de combustível e também afeta o crescimento e a diferenciação celular. Ela reduz a glicemia através de:
 - aumento da captação de glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo através do Glut-4
 - aumento da síntese de glicogênio
 - diminuição da gliconeogênese
 - redução da degradação de glicogênio.
- O glucagon é um hormônio de mobilização de fontes energéticas que estimula a gliconeogênese e a glicogenólise, bem como a lipólise e a proteólise. Ele eleva a glicemia e também aumenta a força de contração do coração.
- O diabetes melito é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia. Existem dois tipos principais:
 - tipo 1 (insulino-dependente), com deficiência absoluta de insulina
 - tipo 2 (não insulino-dependente), com deficiência relativa de insulina associada a uma redução da sensibilidade à sua ação (resistência à insulina).

Efeitos

O glucagon eleva a glicemia e promove degradação da gordura e de proteínas. Ele age sobre receptores acoplados à proteína G específicos estimulando a adenilil ciclase, e seus efeitos são, de alguma forma, semelhantes àqueles exercidos pela epinefrina por ligação a receptores β -adrenérgicos. No entanto, diferentemente da epinefrina, seus efeitos metabólicos são mais pronunciados do que suas ações cardiovasculares. O glucagon é proporcionalmente mais ativo sobre o fígado, enquanto os efeitos metabólicos da epinefrina são mais pronunciados no músculo e no tecido adiposo. O glucagon estimula a degradação de glicogênio e a gliconeogênese, e inibe a síntese de glicogênio e a oxidação da glicose. Dessa forma, suas ações metabólicas sobre os tecidos-alvo são opostas àquelas exercidas pela insulina. O glucagon eleva a frequência e a força de contração do coração, embora de forma menos marcante do que a epinefrina.

As indicações clínicas do glucagon estão resumidas no quadro clínico.

Somatostatina

A somatostatina é secretada pelas células D das ilhotas. É também produzida no hipotálamo, onde age inibindo a liberação de hormônio do crescimento ([Cap. 32](#)). Na ilhota, ela inibe a liberação de insulina e de glucagon. A **octreotida** é um análogo da somatostatina de ação prolongada. Ela inibe a secreção de diversos hormônios e é utilizada clinicamente para o alívio de sintomas de vários tumores endócrinos gastroenteropancreáticos incomuns, bem como para o tratamento da acromegalia⁴

(distúrbio endócrino causado por um tumor funcionando das células que secretam o hormônio da adeno-hipófise; ver [Cap. 33](#)).



Usos clínicos do glucagon

- O **glucagon** pode ser administrado por via intramuscular ou subcutânea, bem como por via intravenosa.
- Tratamento da *hipoglicemia* em pacientes inconscientes (os quais não conseguem ingerir líquidos); diferentemente da glicose intravenosa, ele pode ser administrado por indivíduos que não são médicos (p. ex., cônjuge ou equipe da ambulância). É útil quando há dificuldade em se obter um acesso venoso.
- Tratamento da *insuficiência cardíaca aguda* desencadeada por antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.

Amilina (polipeptídeo amiloide das ilhotas)

▼ O termo *amiloide* se refere aos depósitos de proteína amorfa presentes em diferentes tecidos que ocorrem em uma variedade de doenças, incluindo diversas doenças neurodegenerativas ([Cap. 40](#)). São observados depósitos amiloides no pâncreas de pacientes portadores de diabetes melito, embora não se saiba se isso é funcionalmente importante. O principal componente do amiloide pancreático é um peptídeo que contém 37 resíduos de aminoácidos, conhecido como polipeptídeo amiloide das ilhotas ou amilina. A amilina é armazenada juntamente com a insulina nos grânulos secretores das células B e é cossecretada com a mesma. A amilina retarda o esvaziamento gástrico. A sua presença em concentrações superiores às fisiológicas estimula a degradação de glicogênio a lactato no músculo estriado. A amilina também inibe a secreção de insulina ([Fig. 31.1](#)). Relaciona-se estruturalmente com a calcitonina ([Cap. 36](#)) e exerce efeitos modestos similares aos da calcitonina sobre o metabolismo do cálcio e sobre a atividade dos osteoclastos. A amilina é também cerca de 50% idêntica ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, [Cap. 18](#)), e a administração de elevadas doses intravenosas promove vasodilatação, presumivelmente causada por uma ação sobre os receptores do CGRP.

A **pramlintida**, um análogo da amilina com três moléculas de prolina, que reduz a sua propensão para agregação em partículas insolúveis, foi aprovada em 2005 pela FDA para pacientes com diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 que utilizam insulina. É injetada subcutaneamente antes das refeições como adjuvante da insulina e reduz as necessidades de insulina. Os efeitos adversos incluem hipoglicemia e náuseas – está contraindicada em pacientes com mobilidade gástrica reduzida (gastroparesia), uma complicação da neuropatia autonômica diabética ([Younk et al., 2011](#)).

Incretinas

Na década de 1930, La Barre sugeriu que a secretina bruta continha dois princípios ativos: a “excretina”, a qual estimulava o pâncreas exócrino, e a “incretina”, a qual estimulava a liberação de insulina. Ele propôs que a incretina seria uma possível molécula para tratamento do diabetes. A “excretina” não se tornou popular (talvez pelo fato de que, pelo menos ao ouvido anglo-saxão, o nome se assemelhe a outras funções corporais), todavia o termo “incretina” se tornou cada vez mais forte, e cerca de 80 anos após seu surgimento foram liberados para uso médico diversos fármacos que agem com base nas incretinas (ver adiante). Foi comprovado que a ação das incretinas se deve aos hormônios peptídicos liberados pelo intestino, principalmente o *peptídeo insulínico semelhante ao glucagon* (GIP, do inglês *glucagon-like insulinotropic peptide*) e o *peptídeo semelhante ao glucagon-1* (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide-1*). Ambos são membros da superfamília dos peptídeos semelhantes ao glucagon (Cap. 18). O GIP é um peptídeo que contém 42 aminoácidos que é armazenado e secretado pelas células K enteroendócrinas no duodeno e no jejuno proximal. O GLP-1 é secretado pelas células L, as quais apresentam uma distribuição mais disseminada ao longo do intestino, incluindo o íleo, o cólon, bem como as porções mais proximais. São secretadas duas formas de GLP-1 após uma refeição: GLP-1(7-37) e GLP-1(7-36) amida; ambas as formas possuem potência semelhante. A maior parte da atividade circulante é decorrente do GLP-1(7-36) amida. A liberação de GIP e de GLP-1 pelo alimento ingerido gera um estímulo precoce à liberação de insulina antes que a glicose absorvida ou outros produtos da digestão atinjam as células da ilhota pelo sangue que circula no sistema porta (Fig. 31.1). Além de estimularem a secreção de insulina, ambos os hormônios inibem a secreção pancreática de glucagon e retardam a taxa de absorção do alimento digerido através da redução do esvaziamento gástrico. Eles também estão implicados no controle da ingesta alimentar, alterando o apetite e a saciedade (Cap. 32). Os efeitos do GIP e do GLP-1 são rapidamente interrompidos pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Essa enzima é uma glicoproteína de membrana com uma especificidade relativamente ampla por seus substratos – tem sido envolvida na supressão de tumores malignos (p. ex., Yu *et al.*, 2010).

Diabetes melito

O diabetes melito é um distúrbio metabólico crônico caracterizado por elevadas concentrações de glicose no sangue – hiperglicemia (glicose plasmática de jejum > 7,0 mmol/l, ou glicose plasmática > 11,1 mmol/l, 2 horas após uma refeição) – causadas por deficiência de insulina, frequentemente combinada com resistência à insulina. A hiperglicemia ocorre devido à liberação descontrolada de glicose pelo fígado associada a uma redução na captação de glicose pelo músculo esquelético, com redução da síntese de glicogênio. Quando é ultrapassado o limiar para absorção renal de glicose, ocorre perda de glicose pela urina (glicosúria), causando diurese osmótica (poliúria), a qual, por sua vez, provoca desidratação, sede e aumento da ingestão hídrica (polidipsia). A insuficiência de insulina provoca atrofia muscular causada pelo aumento da degradação

proteica e da síntese reduzida de proteínas. A cetoacidose diabética é uma emergência aguda. Essa condição ocorre na ausência de insulina, devido a uma degradação acelerada das gorduras em acetil-CoA, que, na ausência de metabolismo aeróbio dos carboidratos, é convertida em acetoacetato e β -hidroxibutirato (que provocam acidose) e acetona (uma cetona).

Diversas complicações surgem como consequência das alterações metabólicas do diabetes, frequentemente ao longo de vários anos. Muitas dessas alterações resultam de doença dos vasos sanguíneos, sejam eles de grande calibre (doença macrovascular) ou de pequeno calibre (microangiopatia). A disfunção do endotélio vascular (Cap. 22) é um evento crítico e precoce no desenvolvimento das complicações vasculares. Os radicais livres derivados do oxigênio, a proteína quinase C e produtos não enzimáticos da glicose e da albumina, denominados *produtos terminais de glicação avançada* (AGE, do inglês *advanced glycation end products*), têm sido envolvidos nessa disfunção. A doença macrovascular consiste em aterosclerose acelerada (Cap. 23) e suas complicações trombóticas (Cap. 24), as quais são mais comuns e mais graves em pacientes diabéticos. A microangiopatia é uma característica distinta do diabetes melito e afeta particularmente a retina, os rins e os nervos periféricos. O diabetes melito é a causa mais comum da insuficiência renal crônica, um problema grave e em franco crescimento, e um fardo pesado para a sociedade e para os pacientes. A coexistência de hipertensão promove dano renal progressivo, e o tratamento da hipertensão retarda a progressão da nefropatia diabética e reduz o risco de infarto do miocárdio. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou os antagonistas do receptor da angiotensina (Cap. 22) são mais eficazes na prevenção da nefropatia diabética do que outros agentes anti-hipertensivos, talvez porque impeçam os efeitos fibroproliferativos da angiotensina II e da aldosterona.

A neuropatia diabética⁵ está associada ao acúmulo de metabólitos osmoticamente ativos da glicose produzidos pela ação da aldose redutase, porém os *inibidores da aldose redutase* não são eficazes como agentes terapêuticos (consultar [Farmer et al., 2012](#) para uma revisão sobre o assunto).

Existem dois tipos principais de diabetes melito:

1. **Diabetes tipo 1** (previamente conhecido como diabetes melito insulino-dependente – DMID – ou diabetes de início juvenil).
2. **Diabetes tipo 2** (previamente conhecido como diabetes melito não insulino-dependente – DMNID – ou diabetes de início na maturidade).

O diabetes tipo 1 caracteriza-se por uma deficiência absoluta de insulina que resulta de uma destruição autoimune das células B pancreáticas. Caso não seja iniciado o tratamento com insulina, esses pacientes acabam morrendo devido ao desenvolvimento de cetoacidose diabética.

▼ O diabetes tipo 1 pode ocorrer em qualquer idade, mas os pacientes são normalmente jovens (crianças ou adolescentes) e não obesos quando surgem os primeiros sintomas. Existe uma predisposição genética, com uma incidência de 10-15% nos familiares de primeiro grau, e uma forte associação com determinados antígenos

histocompatíveis (tipos HLA). A baixa concordância entre gêmeos idênticos sugere que sejam necessários fatores ambientais como infecções virais (p. ex., através do vírus coxsackie ou ecovírus) para que indivíduos com predisposição genética desenvolvam a doença. A infecção viral pode lesar as células B pancreáticas e expor antígenos que deflagram um processo autoimune que se autopropaga. O paciente só se torna francamente diabético quando mais de 90% das células B pancreáticas foram destruídas. Essa história natural do diabetes fornece uma tentadora possibilidade de intervenção no estágio pré-diabético, e diversas estratégias foram discutidas, incluindo o uso de imunossuppressores, a terapia precoce com insulina, o uso de antioxidantes, nicotinamida e muitas outras. Até o momento todas as tentativas foram decepcionantes, mas esse campo de pesquisa permanece altamente ativo.

O diabetes tipo 2 é acompanhado tanto de resistência à insulina (a qual precede a manifestação franca da doença) quanto de comprometimento da secreção de insulina, ambos importantes na sua patogenia. Esses pacientes são frequentemente obesos, e, em geral, a doença se manifesta na vida adulta, sendo que a incidência aumenta progressivamente com a idade, à medida que declina a função das células B. O tratamento é inicialmente através de dieta, embora os antidiabéticos orais se tornem normalmente necessários e, em último caso, a maior parte dos pacientes se beneficie de insulina exógena. Determinados estudos demonstraram uma deterioração contínua no controle do diabetes⁶ ao longo dos anos.

Na [Figura 31.2](#) é apresentada a secreção de insulina (basal e em resposta aos alimentos) em um paciente com diabetes tipo 1 e tipo 2 por oposição a um controle saudável.

Existem muitas outras formas menos comuns de diabetes melito para além das duas principais apresentadas anteriormente (p. ex., síndromes associadas a autoanticorpos dirigidas contra receptores de insulina que provocam uma grave resistência à insulina, tumores funcionais das células-A, “glucagonomas” e muitas outras raridades); a hiperglicemia também pode constituir um efeito adverso clinicamente importante de vários fármacos, incluindo glicocorticoides ([Cap. 33](#)), doses altas de diuréticos tiazídicos ([Cap. 29](#)) e muitos dos inibidores da protease utilizados no tratamento da infecção por HIV ([Cap. 52](#)).

Tratamento do diabetes melito

A insulina é essencial para o tratamento do diabetes tipo 1 e é um importante componente do tratamento de muitos pacientes portadores do tipo 2 da doença.

▼ Durante muitos anos assumiu-se, como ato de fé, que a normalização da glicose plasmática pudesse evitar as complicações do diabetes. O estudo The Diabetes Control and Complications Trial ([American Diabetes Association, 1993](#)) demonstrou que essa fé era justificada: pacientes portadores de diabetes tipo 1 foram aleatoriamente alocados em grupos submetidos ao tratamento convencional ou ao tratamento

intensivo. A média da concentração de glicose no sangue em jejum foi 2,8 mmol/l menor no grupo tratado de forma intensiva, cujos pacientes tiveram uma redução significativa na ocorrência e na progressão de retinopatia, nefropatia e neuropatia ao longo de um período de - 4-9 anos. Os benefícios, incluindo diminuição da aterosclerose, bem como doença microvascular, eram de longa duração e suplantavam os efeitos adversos, incluindo um aumento de três vezes nas crises hipoglicêmicas graves e um ligeiro aumento de peso.

O UK Prospective Diabetes Study demonstrou que a *redução da pressão arterial* melhora acentuadamente os desfechos no diabetes tipo 2. A normalização da glicemia não foi atingida mesmo nos pacientes tratados de forma intensiva. O controle metabólico mais adequado melhorou os desfechos, todavia (diferentemente do que ocorreu com a redução da pressão arterial) a magnitude desse benefício foi decepcionante e foi apenas estatisticamente significativa para as complicações microvasculares. No acompanhamento em longo prazo, os pacientes desse estudo que foram alocados para receberem o tratamento intensivo continuaram a obter melhores desfechos do que aqueles tratados apenas com dieta (apesar de o controle do diabetes se tornar similar nos dois grupos após ter se encerrado o período cego do estudo), sugerindo que o controle precoce do diabetes (nos 12 primeiros anos após o diagnóstico) é importante (Holman *et al.*, 2008). Por outro lado, estudos sobre o controle intensivo realizados mais tardiamente no curso da doença têm sido decepcionantes, sendo que o risco de hipoglicemia sobrepõe quaisquer benefícios.

As metas realistas nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 são geralmente menos ambiciosas do que as dos pacientes portadores de diabetes tipo 1 mais jovens. A restrição alimentar com vista à perda de peso em pacientes com excesso de peso ou obesos é fundamental (embora seja uma situação difícil de manter) combinada com aumento da prática de exercício. Fármacos orais são utilizados para controlar os sintomas da hiperglicemia, bem como para limitar as complicações microvasculares, e, para isso, são introduzidos precocemente. É essencial a introdução de medidas dietéticas e de estatinas para a prevenção da doença aterosclerótica (Cap. 24). Os detalhes do controle dietético e do tratamento de complicações específicas do diabetes estão além dos objetivos deste livro. Foi demonstrado que alguns fármacos novos (glitazonas e fármacos que mimetizam ou potencializam as incretinas) reduzem os níveis de hemoglobina glicada (tipicamente entre 0,5 e 1 ponto porcentual), no entanto seus efeitos sobre os desfechos clínicos (se é que exercem algum efeito), como as complicações do diabetes, permanecem desconhecidos.

Tratamento com insulina

Os efeitos da insulina e seus mecanismos de ação foram descritos anteriormente. Aqui serão descritos os aspectos farmacocinéticos e os efeitos adversos, ambos os quais são de suma importância na sua aplicação terapêutica. Antigamente, a insulina para uso clínico era de origem porcina ou bovina, porém atualmente ela é quase inteiramente humana (produzida pela tecnologia do DNA recombinante). As insulinas animais eram passíveis

de provocar uma resposta imune, o que é improvável no caso das insulinas humanas recombinantes. Muito embora a insulina recombinante seja mais consistente no que se refere à qualidade do que as insulinas extraídas do pâncreas de animais recém-abatidos, as doses ainda são quantificadas em termos de unidades de atividade (Cap. 7), com as quais médicos e pacientes são familiares, em detrimento das unidades de massa.

Aspectos farmacocinéticos e preparações de insulina

A insulina é degradada no trato gastrointestinal e habitualmente administrada por injeção subcutânea, mas também por via intravenosa ou intramuscular em situações de emergência. Insulina por via intraperitoneal é utilizada em pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal em estágio terminal, tratados com diálise peritoneal ambulatorial. Existe absorção de insulina pelos pulmões, no entanto a formulação de insulina em aerossol foi retirada do mercado para uso terapêutico. Outras abordagens em potencial incluem a incorporação de insulina em microesferas de polímero biodegradável como uma formulação de liberação lenta, e sua encapsulação com uma lectina em uma membrana permeável à glicose.⁷ Uma vez absorvida, a insulina possui meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 minutos. É inativada enzimaticamente no fígado e no rim, e 10% são eliminados na urina. A presença de comprometimento renal reduz as necessidades de insulina.

Um dos principais problemas no uso da insulina consiste em evitar as amplas flutuações observadas nas concentrações plasmáticas e, conseqüentemente, na glicemia. Diferentes formulações variam em relação ao tempo de pico de efeito e em relação à duração da ação. A *insulina solúvel* produz um efeito rápido e pouco duradouro. As preparações de ação mais prolongadas são produzidas através da precipitação da insulina com protamina ou com zinco, formando, com isso, cristais sólidos amorfos finamente divididos ou relativamente insolúveis, que são injetados como suspensão a partir da qual a insulina é lentamente absorvida. Essas preparações incluem a *insulina isófana* e as *suspensões de insulina zinco* amorfa ou cristalina. Estão disponíveis no mercado combinações em proporções fixas de diferentes formulações de insulina. A **insulina lispro** é um análogo de insulina no qual os resíduos de lisina e prolina são “trocados”. Ela age mais rapidamente, porém por um período mais curto de tempo do que a insulina normal, o que permite que os pacientes possam injetá-la neles mesmos imediatamente antes de uma refeição. A **insulina glargina** é outro análogo de insulina modificada desenvolvido com a intenção oposta, ou seja, a de propiciar um aporte basal constante de insulina e mimetizar a secreção fisiológica basal pós-absortiva de insulina. A insulina glargina, que é uma solução clara, forma um microprecipitado no pH fisiológico do tecido subcutâneo, de modo que há um prolongamento na absorção a partir do local da injeção no tecido subcutâneo. Quando utilizada em conjunto com uma insulina de ação curta, ela reduz a concentração plasmática pós-absortiva de glicose.

São utilizados vários esquemas posológicos. Determinados pacientes portadores de diabetes tipo 1 injetam uma combinação de insulina de curta ação com insulina de ação intermediária duas vezes ao dia, antes do desjejum e antes do jantar. Um melhor controle da glicose no sangue pode ser alcançado através de múltiplas injeções diárias de

análogos de insulina administrados com as refeições e através de um análogo da insulina basal injetado uma vez por dia (frequentemente à noite). As bombas de insulina são utilizadas nos hospitais para controlar, com precisão, a glicose no sangue e, por vezes, por especialistas em pacientes em ambulatório. As bombas mais sofisticadas controlam a dosagem através de um sensor que mede continuamente a glicose do sangue, mas não são usadas de forma rotineira – esta solução aparentemente lógica é limitada pela complexidade dos efeitos da insulina no metabolismo intermediário (Tabela 31.2, Fig. 31.3) que são alterados pela concentração de glicose intersticial e devido aos riscos de infecção.

Efeitos adversos

O principal efeito adverso da insulina é a hipoglicemia. É comum e, se muito grave, pode causar danos cerebrais ou morte súbita cardíaca. No estudo Diabetes Control and Complications Trial mencionado anteriormente, a terapia intensiva de insulina resultou em um aumento de três para um nos episódios hipoglicêmicos graves em comparação com os cuidados usuais. Em casos de hipoglicemia, ingere-se uma bebida ou um alimento doce ou, se o paciente estiver inconsciente, administra-se glicose por via intravenosa ou glucagon por via intramuscular (ver quadro clínico pág. 385). Uma hiperglicemia de *rebound* (“efeito de Somogyi”) pode seguir-se a uma hipoglicemia induzida por insulina devido à liberação de hormônios contrarreguladores (p. ex., adrenalina, glucagon e glucocorticoides). Tal fato pode causar hiperglicemia antes do desjejum após uma crise de hipoglicemia durante o sono, a qual não é percebida e que ocorre nas primeiras horas da manhã. É essencial avaliar a possibilidade de se evitar o erro de aumentar (em vez de reduzir) a dose noturna de insulina nessa situação.

A alergia à insulina humana não é comum, muito embora possa ocorrer. Ela pode manifestar-se sob a forma de reações locais ou sistêmicas. A resistência à insulina como consequência da formação de anticorpos é rara. As preocupações teóricas a respeito dos efeitos mitogênicos dos análogos da insulina foram mencionadas anteriormente (pág. 383).



Usos clínicos da insulina e outros fármacos hipoglicemiantes injetáveis

- Os pacientes portadores de *diabetes tipo 1* necessitam de tratamento com **insulina** em longo prazo:
 - com frequência, combina-se uma preparação de ação intermediária (p. ex., a **insulina isófana**) ou um análogo de ação prolongada (p. ex., a **insulina glargina**) com uma insulina solúvel ou um análogo de curta duração (p. ex., a **insulina lispro**), administrada antes das refeições.
- A **insulina solúvel** é utilizada (por via intravenosa) no tratamento de emergências diabéticas hiperglicêmicas (p. ex., a *cetoacidose diabética*).
- Aproximadamente um terço dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 acaba necessitando de tratamento com **insulina**.

- Utiliza-se a insulina no tratamento em curto prazo de pacientes portadores de diabetes tipo 2 ou com intolerância à glicose durante eventos intercorrentes (p. ex., *cirurgias, infecções, infarto do miocárdio*).
- Durante a gravidez, para o *diabetes gestacional* não controlado apenas com a dieta.
- Tratamento de emergência da *hipercalcemia*: a **insulina** é administrada juntamente com a glicose com a finalidade de reduzir o K⁺ extracelular através de redistribuição para o interior das células.
- Além dos fármacos orais, pode ser utilizada a **exenatida** no diabetes tipo 2, com a finalidade de melhorar o controle da glicemia e estimular a perda ponderal.

Outros agentes hipoglicemiantes

Biguanidas

A **metformina** (presente no lilás francês, *Galega officinalis*, utilizada na medicina tradicional durante séculos para tratar o diabetes) é a única biguanida utilizada clinicamente no tratamento do diabetes tipo 2, para o qual é agora um fármaco de primeira escolha⁸.

Ações e mecanismo

O alvo ou alvos moleculares através dos quais as biguanidas atuam permanecem pouco claros, mas as suas ações bioquímicas estão bem compreendidas e incluem: • redução da produção da glicose hepática (gliconeogênese; a gliconeogênese está aumentada de forma acentuada no diabetes tipo 2);

- aumento da captação de glicose e utilização no músculo esquelético (*i. e.*, reduz a insulino-resistência);
- redução da absorção de carboidratos pelo intestino;
- aumento da oxidação de ácidos graxos;
- redução das lipoproteínas circulantes de baixa e alta densidades (LDL e VLDL, respectivamente, ver [Cap. 23](#)).

A redução da gliconeogênese hepática é especialmente importante. O principal efeito da metformina é reduzir a produção da glicose hepática ao inibir o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial (revisto por [Viollet *et al.*, 2012](#)). A consequente diminuição nos níveis de energia hepática ativa a AMPK (proteína cinase ativada pela AMP), uma enzima importante no controle metabólico ([Towler & Hardie, 2007](#)). A ativação da AMPK aumenta a expressão de genes que são importantes para a gliconeogênese no fígado ([Kim *et al.*, 2008](#)).

A metformina possui uma meia-vida de cerca de 3 horas e é eliminada de forma inalterada na urina.

Efeitos indesejáveis

A metformina, ao mesmo tempo em que previne a hiperglicemia, *não* causa hipoglicemia, e os efeitos indesejáveis mais comuns incluem os distúrbios gastrointestinais

relacionados com a dose (p. ex., anorexia, diarreia, náuseas), os quais são em geral, mas nem sempre, transitórios. A ocorrência de acidose láctica é rara, mas pode ser um efeito tóxico potencialmente fatal, e a metformina não deve ser administrada de rotina a pacientes portadores de doença renal ou hepática, doença pulmonar hipóxica ou choque. Tais pacientes estão mais predispostos ao desenvolvimento de acidose láctica, pois apresentam redução na taxa de eliminação do fármaco ou menor oxigenação tecidual. A insuficiência cardíaca compensada não constitui uma contraindicação, e, de fato, a administração de metformina está associada a melhores desfechos nos pacientes portadores de diabetes e insuficiência cardíaca. Esse fármaco deve ser evitado em outras situações que predisponham ao desenvolvimento de acidose láctica, incluindo algumas formas de miopatia mitocondrial que estão associadas ao diabetes. O uso em longo prazo pode interferir na absorção da vitamina B₁₂.

Usos clínicos

A metformina é utilizada para tratar pacientes portadores de diabetes tipo 2. Esse fármaco não estimula o apetite (pelo contrário; ver anteriormente) e, dessa forma, é o fármaco de primeira escolha na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 que são obesos, assumindo-se que não apresentem comprometimento das funções renal ou hepática. Pode ser utilizada em combinação com as sulfonilureias, as glitazonas ou com a insulina. Além do diabetes tipo 2, outros usos em potencial incluem outras síndromes que acompanham a resistência à insulina, incluindo a síndrome dos ovários policísticos, a esteatose hepática não alcoólica, diabetes gestacional e algumas formas de puberdade prematura.

Sulfonilureias

As sulfonilureias foram desenvolvidas após a observação casual de que um derivado da sulfonamida (utilizado no tratamento da febre tifoide) causava hipoglicemia. Estão disponíveis no mercado diversas sulfonilureias. As primeiras a serem utilizadas terapêuticamente foram a **tolbutamida** e a **clorpropamida**. A clorpropamida tem uma duração de ação longa e uma fração substancial é eliminada na urina. Consequentemente, ela pode causar hipoglicemia grave, especialmente nos pacientes idosos cuja função renal declina de forma inevitável, mas insidiosa ([Cap. 29](#)). Provoca rubor após o consumo de álcool, devido a um efeito semelhante ao do dissulfiram ([Cap. 49](#)), e exerce ação semelhante à do hormônio antidiurético sobre o néfron distal, produzindo hiponatremia e intoxicação hídrica. [Williams \(1994\)](#) comenta que “a clorpropamida consagrada pelo tempo, porém idiossincrásica, já deveria ter sido abandonada” – uma opinião com a qual concordamos. No entanto, a tolbutamida continua sendo útil. As assim denominadas sulfonilureias de segunda geração (p. ex., **glibenclamida** e **glipizida**; ver [Tabela 31.3](#)) são mais potentes, todavia seu efeito hipoglicemiante máximo não é maior, e o controle da glicemia não é melhor do que o obtido com a tolbutamida. Todos esses fármacos contêm uma porção de sulfonilureia e agem da mesma forma, porém diferentes substituições resultam em diferenças na farmacocinética e, portanto, na duração da ação ([Tabela 31.3](#)).

Tabela 31.3

Fármacos hipoglicemiantes orais – sulfonilureias

Fármaco	Potência relativa ^a	Duração de ação e meia-vida (horas)	Aspectos farmacocinéticos ^b	Comentários gerais
Tolbutamida	1	6-12 (4)	Parte do fármaco é convertida no fígado em hidroxitolbutamida, que é pouco ativa; parte sofre carboxilação a um composto inativo Eliminação renal	Fármaco seguro; menor probabilidade de causar hipoglicemia Pode diminuir a captação de iodo pela tireoide Contraindicado na insuficiência hepática
Glibenclamida ^c	150	18-24 (10)	Parte do fármaco é oxidada no fígado formando produtos moderadamente ativos, os quais são eliminados na urina; 50% são eliminados inalterados nas fezes	Pode causar hipoglicemia O metabólito ativo acumula-se na insuficiência renal
Glipizida	100	16-24 (7)	Atinge níveis plasmáticos máximos em 1 h A maior parte é metabolizada no fígado a produtos inativos, os quais são eliminados na urina; 12% são eliminados nas fezes	Pode causar hipoglicemia Possui efeito diurético Apenas produtos inativos se acumulam na insuficiência renal

^aEm relação à tolbutamida.

^bTodos esses fármacos circulam altamente ligados a proteínas (90-95%).

^cDenominada gliburida nos Estados Unidos.

Mecanismo de ação

A principal ação das sulfonilureias se dá sobre as células B (Fig. 31.1), estimulando a secreção de insulina e reduzindo, dessa forma, os níveis de glicose no plasma. Existem locais de ligação de alta afinidade para as sulfonilureias nos canais de K_{ATP} (Cap. 4) na superfície da membrana das células B; o grau de afinidade de várias sulfonilureias correlaciona-se com a sua potência na estimulação da liberação de insulina. O bloqueio da ativação dos canais K_{ATP} pelas sulfonilureias causa despolarização, entrada de Ca^{2+} e secreção de insulina. (Compare esse efeito com o controle fisiológico da secreção de insulina; ver Fig. 31.1.)

Aspectos farmacocinéticos

As sulfonilureias são bem absorvidas após a administração por via oral, e a maioria alcança as concentrações plasmáticas máximas em 2 a 4 horas. A duração da ação varia (Tabela 31.3). Todas se ligam fortemente à albumina plasmática e estão envolvidas em

interações com outros fármacos (p. ex., salicilatos e sulfonamidas) que competem por esses pontos de ligação (Cap. 8). A maior parte das sulfonilureias (ou seus metabólitos ativos) é eliminada na urina, de forma que sua ação está aumentada e prolongada nos idosos e nos pacientes portadores de doença renal.

A maioria das sulfonilureias atravessa a placenta e está presente no leite materno, de forma que seu uso está contraindicado durante a gravidez e a lactação.

Efeitos indesejáveis

As sulfonilurétrias são geralmente bem toleradas. Os efeitos indesejáveis são descritos na Tabela 31.3. O efeito adverso mais comum é a hipoglicemia, a qual pode ser grave e prolongada; a incidência é maior com os fármacos de longa duração como a clorpropamida e a glibenclamida e as menores incidências ocorrem com a tolbutamida. É melhor evitar o uso da glibenclamida no indivíduo idoso e nos pacientes que apresentam comprometimento renal, mesmo que leve, devido ao risco de hipoglicemia. As sulfonilureias estimulam o apetite e frequentemente levam a um aumento ponderal. Tal fato é uma preocupação importante em pacientes diabéticos obesos. Cerca de 3% dos pacientes apresentam desconforto gastrointestinal. Podem ocorrer erupções cutâneas alérgicas, e a lesão de medula óssea (Cap. 57), embora rara, pode ser uma complicação grave.

Durante e alguns dias após o infarto agudo do miocárdio em pacientes diabéticos, a insulina deve ser substituída pelo tratamento com sulfonilureias. Isso está associado a uma redução substancial na mortalidade em longo prazo, embora permaneça incerto se isso ocorre devido a um efeito benéfico específico da insulina ou a um efeito deletério das sulfonilureias nessa situação, ou devido a ambos. Outra questão problemática é estabelecer se a terapia prolongada com fármacos hipoglicemiantes orais acarreta efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular. Teoricamente, o bloqueio dos canais K_{ATP} no coração e no tecido vascular poderia desencadear efeitos adversos, e um estudo observacional constatou um risco aumentado de morte e de doença cardiovascular durante o seguimento, até 8 anos, em pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 tratados com sulfonilureias em comparação com pacientes tratados com metformina (Evans *et al.*, 2006).

Interações medicamentosas

Diversos fármacos aumentam os efeitos hipoglicemiantes das sulfonilureias. Foi relatado que fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, varfarina, alguns fármacos uricosúricos (p. ex., a **sulfimpirazona**), álcool, inibidores da monoamino-oxidase, alguns agentes antibacterianos (incluindo sulfonamidas, **trimetoprima** e **cloranfenicol**) e alguns antifúngicos imidazólicos produzem hipoglicemia grave quando administrados em conjunto com as sulfonilureias. A provável base para a maioria dessas interações consiste na competição pelas enzimas de metabolismo, porém a interferência na ligação com as proteínas plasmáticas ou com mecanismos de transporte que facilitam a excreção também pode desempenhar algum papel.

Os agentes que *diminuem* a ação das sulfonilureias sobre a glicemia incluem os

diuréticos tiazídicos (Caps. 22 e 29) em doses elevadas e os corticosteroides (interações farmacodinâmicas).

Uso clínico

As sulfonilureias são utilizadas para tratar o diabetes tipo 2 em seus estágios mais iniciais, todavia, uma vez que esses fármacos requerem a presença de células B funcionantes, eles não são úteis no tratamento do diabetes tipo 1 ou nos estágios mais tardios do diabetes tipo 2. Eles podem ser associados à metformina ou às tiazolidinadionas.

Outros fármacos que estimulam a secreção de insulina

Recentemente, foram desenvolvidos diversos fármacos que agem da mesma forma que as sulfonilureias, através do bloqueio do receptor das sulfonilureias nos canais K_{ATP} nas células B pancreáticas; no entanto, tais fármacos não possuem a porção sulfonilureia. Esse grupo de fármacos inclui a **rapaglinida** e a **nateglinida**, as quais, embora muito menos potentes do que a maioria das sulfonilureias, possuem rápido início e fim de ação, o que leva a uma curta duração de ação e baixo risco de hipoglicemia.⁹ Esses fármacos são administrados logo após as refeições a fim de reduzir o aumento pós-prandial da glicemia nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 que não são corretamente controlados com dieta e exercício. Eles podem causar menor ganho ponderal do que as sulfonilureias convencionais. Mais tardiamente no curso da doença eles podem ser associados à metformina ou às tiazolidinadionas. Diferentemente da glibenclamida, esses fármacos são relativamente seletivos para os canais K_{ATP} presentes nas células B em detrimento aos K_{ATP} existentes no músculo liso vascular.

Tiazolidinadionas (glitazonas): pioglitazona

As tiazolidinadionas (ou *glitazonas*) foram desenvolvidas após a observação casual de que um análogo do **clofibrato**, a **ciglitazona**, que estava sendo estudada devido aos seus efeitos sobre os lipídeos, reduziu de forma inesperada a glicemia. A ciglitazona provocava toxicidade hepática e esta classe de fármacos (apesar de um considerável sucesso comercial) foi marcada por efeitos adversos (principalmente cardiovasculares), retirada dos mercados regulamentares e controvérsias. Nenhum ensaio clínico destes agentes demonstrou um efeito benéfico na mortalidade e foram autorizados com base nos efeitos estatisticamente significativos na hemoglobina A1c (um marcador substituto do controle metabólico) e de importância clínica incerta. A **pioglitazona** é o único fármaco desta classe que continua a ter uso clínico; os seus predecessores, rosiglitazona e troglitazona, foram retirados devido, respectivamente, ao risco aumentado de ataques cardíacos e de danos hepáticos – na altura, uma *cause célèbre*, e muito dispendiosa para as empresas envolvidas.

Efeitos

Os efeitos das tiazolidinadionas sobre a glicemia são de início lento, sendo o efeito

máximo atingido apenas com 1-2 meses após o início do tratamento. Atuam através do reforço da eficácia da insulina endógena e, desse modo, reduzindo a produção de glicose hepática e aumentando a captação da glicose no músculo.

Elas reduzem a quantidade necessária de insulina exógena para manter um determinado nível de glicemia em aproximadamente 30%. A redução das concentrações de glicose no sangue é acompanhada da redução nas concentrações de insulina e de ácidos graxos livres. Há um declínio dos triglicerídeos, enquanto os níveis de LDL ou de lipoproteína de alta densidade (HDL) não se modificam ou aumentam discretamente. A proporção de pequenas partículas densas de LDL (que se acredita sejam as mais aterogênicas; [Cap. 23](#)) é reduzida. É comum um ganho ponderal de 1-4 kg, que se estabiliza em um período de 6-12 meses. Parte desse ganho ponderal é atribuível à retenção hídrica: há um aumento no volume plasmático de até 500 mL, com uma redução concomitante na concentração de hemoglobina causada pela hemodiluição; ocorre também aumento no fluido extravascular e aumento da deposição de gordura no tecido subcutâneo (em contraste com a gordura visceral).

Mecanismo de ação

As tiazolidinonas ligam-se a um receptor nuclear denominado *receptor- γ ativado por proliferadores de peroxissomo* (PPAR γ , do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), o qual forma um complexo com o receptor de retinoide X (RXR; [Cap. 3](#)).¹⁰ O PPAR γ está presente principalmente no tecido adiposo, mas também pode ser encontrado no músculo e no fígado. Ele promove diferenciação dos adipócitos (tal fato contribui para o ganho ponderal, que é um efeito indesejado com o uso do fármaco), aumenta a lipogênese e estimula a captação de ácidos graxos e de glicose. Ele também promove a reabsorção de sódio sensível à amilorida nos ductos coletores renais, o que explica a retenção hídrica ([Guan et al., 2005](#)). Agonistas endógenos dos PPAR γ incluem ácidos graxos insaturados e diversos derivados deles, incluindo a prostaglandina J₂. As tiazolidinonas são consideradas agonistas exógenos que promovem a ligação do complexo PPAR γ -RXR ao DNA, promovendo a transcrição de diversos genes cujos produtos são importantes na via de sinalização da insulina. Esses produtos incluem a lipoproteína lipase, a proteína transportadora de ácidos graxos, a proteína ligadora de ácido graxo do adipócito, o Glut-4, a fosfoenolpiruvato carboxiquinase, a enzima málica, bem como outros produtos. Permanece um mistério o fato de que a homeostasia da glicose deve responder de forma tão marcante aos fármacos que se ligam a receptores encontrados principalmente nas células do tecido adiposo; foi sugerido que uma provável explicação para esse fato seria uma reestruturação do ciclo glicose-ácido graxo (Randle) através da redução de ácidos graxos livres.

Aspectos farmacocinéticos

A pioglitazona é rápida e quase completamente absorvida, atingindo concentração plasmática máxima em menos de 2 horas. Circula ligada a proteínas plasmáticas (> 99%), sofre metabolismo hepático, e o fármaco principal possui meia-vida de eliminação curta (inferior a 7 horas), sendo que seu metabólito possui meia-vida substancialmente maior

(de até 24 horas). A pioglitazona é metabolizada principalmente por uma isoenzima CYP2C e pela CYP3A4, dando origem a metabólitos ativos que são eliminados principalmente na bile.

Efeitos adversos

Foram notificados casos muito raros de disfunção hepática induzida pela pioglitazona; recomenda-se monitoração da função hepática antes do tratamento e periodicamente após o tratamento, principalmente se surgirem sintomas, como urina escura, que indiquem a possibilidade de doença hepática. Os efeitos adversos mais comuns da pioglitazona são aumento de peso e retenção de líquidos. A retenção de líquidos é uma preocupação importante porque pode precipitar ou piorar a insuficiência cardíaca; nesse caso está contraindicada a sua utilização. Para além do risco cardiovascular aumentado, tanto os estudos observacionais quanto uma metanálise de ensaios clínicos aleatórios controlados (Loke *et al.*, 2009) indicaram um aumento (cerca do dobro) do risco de fraturas após uso crônico. O seu uso está associado a um pequeno aumento do risco de câncer da bexiga. Foram reportados sintomas não específicos, incluindo dores de cabeça, fadiga e distúrbios gastrointestinais. A pioglitazona está contraindicada em mulheres grávidas, ou a amamentar, e em crianças. É teoricamente possível que estes fármacos possam causar ovulação em mulheres sem ovulação devido à resistência à insulina (p. ex., síndrome do ovário poliquístico).

Uso clínico

A pioglitazona tem um efeito aditivo com outros antidiabéticos orais em termos de efeitos glicemia e existe em comercialização um comprimido combinado com metformina. Pode diminuir a progressão da intolerância à glicose e pode reduzir a necessidade de insulina exógena nos pacientes com diabetes tipo 2. A combinação com insulina pode aumentar o risco de doenças cardíacas.

Inibidores da α -glicosidase

A **acarbose**, um inibidor da α -glicosidase intestinal, é utilizada nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 cuja doença é controlada de forma inadequada com a dieta ou sem outros agentes. Ela retarda a absorção de carboidratos, reduzindo a elevação da glicemia pós-prandial. Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados com a sua ação principal e consistem em flatulência, fezes ecidas ou diarreia, dor abdominal e sensação de plenitude. De forma semelhante à metformina, esse fármaco pode ser de particular importância nos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2, além de poder ser administrado em conjunto com a metformina.

Fármacos que mimetizam as incretinas e outros fármacos relacionados

A **exenatida** é uma versão sintética da *exendina-4*, um peptídeo encontrado na salina do monstro de Gila (um lagarto que presumivelmente desenvolveu essa característica como uma forma de capturar suas presas provocando hipoglicemia).

A exenatida mimetiza os efeitos do GLP-1 (ver anteriormente), mas com maior

duração. A **liraglutida** é um agonista do GLP-1 e uma alternativa injetável. Estes fármacos diminuem a glicose no sangue após uma refeição ao aumentar a secreção de insulina, suprimindo a secreção de glucagon e atrasando o esvaziamento gástrico (ver anteriormente). Reduzem a ingestão de alimentos (através do efeito na saciedade, ver [Cap. 32](#)) e estão associados a uma modesta diminuição do peso. Reduzem a acumulação de gordura hepática.

A exenatida não é absorvida pelo intestino e é administrada subcutaneamente. É muito mais estável que o GLP-1 e é administrada duas vezes por dia antes da primeira e última refeição do dia. Está disponível uma fórmula de liberação modificada sob a forma de injeção semanal e é utilizada em combinação com a metformina e uma sulfonilureia em pacientes obesos pouco controlados. Pode causar hipoglicemia e uma série de efeitos gastrointestinais. A pancreatite é menos comum, mas potencialmente grave.

A exenatida ou a liraglutida são utilizados em pacientes com diabetes tipo 2 em combinação com outros fármacos (metformina com ou sem sulfonilureia, pioglitazona, insulina); estão recomendados em pacientes obesos nos quais falhou a terapêutica dupla e é recomendada a sua continuação apenas se causarem uma queda na hemoglobina A1c \geq a 1%/ano de idade após 6 meses e, em conjunto com uma perda de peso não inferior a 3%. Tal como as glitazonas, não existem evidências de eficácia cardiovascular ou efeito na mortalidade pelo que o risco/benefício é discutível (ver [Cohen, 2013](#) para uma perspectiva popularizada).

Gliptinas

As gliptinas (p. ex., **sitagliptina**, **vildagliptina**, **saxagliptina**, **linagliptina**) são fármacos sintéticos que inibem competitivamente a dipeptidil proteinase-4 (DPP-4). Desse modo, diminuem a glicose no sangue ao potenciar as incretinas endógenas (GLP-1 e GIP, ver [pág. 385](#)) que estimulam a secreção de insulina. Não provocam perda ou aumento de peso.

São absorvidas pelo intestino e administradas uma vez (ou, no caso da vildagliptina, duas vezes) por dia, oralmente. São eliminadas parcialmente através de excreção renal e também são metabolizadas pelas enzimas hepáticas CYP. São normalmente bem toleradas com uma série de efeitos gastrointestinais adversos; doença hepática ocasional e o agravamento de insuficiência cardíaca e pancreatite (com uma incidência aproximada de 0,1-1%) são menos comuns, mas potencialmente graves. Também existe a preocupação de que possam atuar como potenciadores tumorais ([Cap. 57](#)). As gliptinas são utilizadas no diabetes tipo 2 para além de outros antidiabéticos orais (ver quadro clínico sobre a utilização de antidiabéticos orais, [pág. 392](#)).

Novos fármacos antidiabéticos em potencial

Diversos agentes estão sendo atualmente estudados, incluindo antagonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, inibidores da oxidação de ácidos graxos e ativadores da glicoquinase. A lipólise nos adipócitos é controlada por receptores adrenérgicos do subtipo β_3 ([Cap. 14](#)). Tem sido investigada a possibilidade de se utilizar agonistas β_3

seletivos, os quais se encontram atualmente em desenvolvimento, para o tratamento de pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 (Cap. 32).



Fármacos utilizados no tratamento do diabetes melito

Insulina e outros fármacos injetáveis

- A **insulina** humana é produzida através da tecnologia do DNA recombinante. Para o uso rotineiro é administrada por via subcutânea (por via intravenosa em situações de emergência).
 - As diferentes formulações da **insulina** diferem na sua duração de ação:
 - **insulina solúvel** de ação rápida e curta: pico de ação obtido em 2-4 h após administração da dose por via subcutânea, com duração de 6-8 h; é a única formulação que pode ser administrada por via intravenosa
 - insulina de ação intermediária (p. ex., **insulina isófana**)
 - formas de ação prolongada (p. ex., **suspensão de insulina zinco**).
- O principal efeito indesejável consiste no desenvolvimento de hipoglicemia.
- A alteração da sequência de aminoácidos (análogos da insulina, como, por exemplo, a insulina **lispro** e a insulina **glargina**) pode convenientemente modificar a cinética da **insulina**.
- As **insulinas** são utilizadas em todos os pacientes portadores de diabetes tipo 1 e em aproximadamente um terço dos pacientes portadores de diabetes tipo 2.
- A **exenatida** e a **liraglutida** são agonistas do GLP-1 injetáveis utilizados como tratamento complementar em determinados pacientes com diabetes tipo 2 controlados inadequadamente. Ao contrário da **insulina**, podem causar perda de peso.

Fármacos hipoglicemiantes orais

- Esses fármacos são utilizados no diabetes tipo 2.
 - Biguanidas (p. ex., a **metformina**):
 - exercem ações periféricas complexas na presença de quantidades residuais de insulina, aumentando a captação de glicose pelo músculo estriado e inibindo a liberação de glicose pelo fígado e a absorção de glicose pelo intestino
 - causam anorexia e estimulam a perda de peso
 - podem ser utilizados em associação às sulfonilureias.
- Sulfonilureias e outros fármacos que estimulam a secreção de insulina (p. ex., **tolbutamida**, **glibenclamida**, **nateglinida**):
 - podem causar hipoglicemia (o que estimula o apetite, levando a ganho de peso);
 - são eficazes apenas na presença de células B funcionais
 - bloqueiam os canais de potássio sensíveis ao ATP nas células B
 - são em geral bem tolerados, embora promovam aumento de peso e estejam associados a mais doenças cardiovasculares que a **metformina**.
- As tiazolidinedionas têm sido associadas à toxicidade hepática e cardíaca graves. A única ainda comercializada é a **pioglitazona**.
 - aumentam a sensibilidade à insulina e reduzem a glicemia nos pacientes

- portadores de diabetes tipo 2
 - podem causar ganho ponderal e edema
 - aumentam o risco de fraturas por osteoporose
 - são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma- γ (um receptor nuclear).
- Gliptinas (p. ex., **sitagliptina**):
 - potencializam as incretinas endógenas ao bloquear a DPP-4
 - são adicionadas a outros fármacos ativos por via oral para melhorar o controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes tipo 2
 - são neutras em termos de peso; são normalmente bem toleradas, mas a pancreatite permanece uma preocupação.
- Inibidor da α -glicosidase, **acarbose**:
 - reduz a absorção de carboidratos
 - causa flatulência e diarreia.



Usos clínicos dos fármacos hipoglicemiantes orais

- *Diabetes melito tipo 2*, com a finalidade de reduzir os sintomas da hiperglicemia (p. ex., sede, micção excessiva). (O controle “rígido” da glicemia possui apenas um pequeno efeito sobre as complicações vasculares nesse quadro.)
- A **metformina** é de escolha especialmente para pacientes obesos, a não ser que estejam presentes fatores que contraindiquem o seu uso por predispor ao desenvolvimento de acidose láctica (insuficiência renal ou hepática, insuficiência cardíaca descompensada, hipoxemia).
- A **acarbose** (inibidor da α -glicosidase) reduz a absorção de carboidratos; provoca flatulência e diarreia.
- Os fármacos que atuam sobre o receptor de sulfonilureias (p. ex., **tolbutamida**, **glibenclamida**) são bem tolerados, porém frequentemente promovem ganho ponderal. Estão associados a um maior risco cardiovascular em comparação com a **metformina**.
- A **pioglitazona** melhora o controle (reduz a hemoglobina A_{1C}), mas aumenta o peso, provoca retenção de líquidos e aumenta o risco de fraturas. Os agonistas do GLP-1 (**exenatida** ou **liraglutida**) são injetados uma vez por dia ou (**exenatida de liberação modificada**) uma vez por semana em pacientes obesos, controlados inadequadamente e sujeitos com dois antidiabéticos orais.
- Os inibidores da DPP4 (gliptinas, p. ex., **sitagliptina**) melhoram o controle, são bem tolerados e não provocam alterações no peso, mas faltam experiência a longo prazo e evidência. A pancreatite constitui uma preocupação.

Referências e leitura complementar

Referências

American Diabetes Association, 1993. Implications of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 42, 1555-1558. (Marco de ensaios clínicos)

Cohen, D. Has pancreatic damage from GLP-1 based diabetes drugs been underplayed? *Br. Med. J.* 2013; 346:16–21. (Excelente relato jornalístico sobre as preocupações de segurança atuais)

Evans, J. M.M., Ogston, S. A., Emslie-Smith, A., Morris, A. D. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006; 49:930–936. (Estudo de corte observacional em 5.700 pacientes tipo 2 recém- tratados, 1.000 mortes em até oito anos de acompanhamento. Uso de sulfonilureia foi associado com aumento do risco de morte e de doença cardiovascular. Não prova, mas é bastante sugestivo!)

Holman, R. R., Sanjoy, K. P., Bethel, M. A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1577–1589.

Kim, Y. D., Park, K. G., Lee, Y. S., et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*. 2008; 57:306–314.

Loke, Y. K., Singh, S., Furberg, C. D., et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180:32–39. (O uso em longo prazo de tiazolidinadionas duplica o risco de fraturas entre mulheres portadoras de diabetes tipo 2, sem que haja aumento significativo do risco de fraturas em homens portadores de diabetes tipo 2)

Towler, M. C., Hardie, D. G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ. Res.* 2007; 100:328–341.

Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N. S., Leclerc, J., Foretz, M., Andreelli, F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci.* 2012; 122:253–270. (Revisa os mecanismos como formas de novos usos terapêuticos, por exemplo, na doença hepática gordurosa não alcoólica)

Williams, G. Management of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1994; 343:95–100.

Yu, D. M.T., Yao, T.-W., Chowdhary, S., The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. *FEBS J*. 2010; 277:1126–1144 (Discute a compreensão atual desta família única de enzimas)

Leitura complementar

Aspectos fisiológicos e fisiopatológicos

Lee, Y. H., White, M. F. Insulin receptor substrate proteins and diabetes. *Arch. Pharm. Res.* 2004; 27:361–370. (Revisão sobre a descoberta das proteínas IRS e seu papel ligando os receptores na superfície da célula às cascatas de sinalização intracelulares. “A compreensão da regulação e da sinalização pelo IRS-1 e pelo IRS-2 no crescimento, metabolismo e sobrevivência da célula revelarão novas estratégias para prevenir ou curar o diabetes e outras doenças metabólicas”)

Withers, D. J., Gutierrez, J. S., Towery, H., et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*. 1998; 391:900–904. (A disfunção do IRS-2 pode “contribuir para a fisiopatologia do diabetes tipo 2 humano”; ver também comentário anexo por Avruch J., A signal for β -cell failure, 846-847)

Zimmet, P., Alberti, K. G.M. M., Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414:782–787. (As mudanças no comportamento humano levaram a um aumento considerável do diabetes tipo 2 no mundo inteiro)

Insulinas

Owens, D. R., Zinman, B., Bolli, G. B. Insulins today and beyond. *Lancet*. 2001; 358:739–746. (Revisão sobre a fisiologia da homeostasia da glicose, das insulinas designer produzidas por engenharia genética e os progressos obtidos nas formas de administração da insulina e da mensuração da glicose)

Fármacos hipoglicemiantes orais

Gale, E. A.M. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet*. 2001; 357:1870–1875. (Assunto em disputa: “A troglitazona foi voluntariamente retirada de circulação na Europa, porém passou a gerar vendas de mais de 2 bilhões de dólares nos Estados Unidos e causou 90 casos de insuficiência hepática antes de ser retirada do mercado. A rosiglitazona e a pioglitazona foram liberadas para uso nos Estados Unidos como monoterapia ou em associação a outros fármacos, ao passo que, na Europa, os mesmos processos foram utilizados para obter uma licença limitada com agentes de segunda linha. Como devemos utilizar esses fármacos? Como eles alcançaram o status de agentes mais vendidos sem que houvesse evidência clara da vantagem de seu uso sobre as formas de terapia já existentes?”)

Guan, Y., Hao, C., Cha, D. R., et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat. Med.*. 2005; 11:861–865. (Fornece uma explicação sobre o mecanismo de retenção hídrica causado pelas tiazolidinadionas e sugere que a amilorida pode ser um tratamento específico para o mesmo. Certamente esse estudo será seguido por outros estudos realizados em seres humanos... Consulte também o artigo *News and Views* na mesma edição: TZDs and diabetes: testing the waters, escrito por A.F. Semenkovich, 822-824)

Outros fármacos para tratamento do diabetes e aspectos terapêuticos

Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*. 2001; 345:861–869. (Benefícios renais significativos com o uso de antagonistas AT₁; ver também dois outros artigos: Lewis, E.J., et al., 851-860, e Parving, H.-H., et al., 870-878 e um editorial sobre prevenção da doença renal causada pelo diabetes tipo 2 publicado por Hostetter, T.H., 910-911)

Farmer, K. L., Li, C.-Y., Dobrowsky, R. T. Diabetic neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacol. Rev.*. 2012; 64:880–900. (Atualmente a terapia não é satisfatória)

Younk, L. M., Mikeladze, M., Davis, S. N. Pramlintide and the treatment of diabetes: a review of the data since its introduction. *Expert Opin. Pharmacother.*. 2011; 12:1439–1451. (Pramlintide reduz significativamente a hemoglobina A_{1c} e peso corporal em pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2. Pesquisas mais recentes têm se concentrado nos efeitos da perda de peso pelo pramlintide e por pramlintide mais metreleptin em obesos não diabéticos)

¹Não confundir com o peptídeo C-reativo, o qual é um reagente de fase aguda utilizado clinicamente como marcador inflamatório (Cap. 6).

²A insulina injetável não contém peptídeo C, proporcionando, dessa forma, um meio de distinção entre a insulina endógena e a exógena. O fato é utilizado para diferenciar o insulinoma (um tumor secretante de insulina responsável por elevados níveis circulantes de insulina, juntamente com altos níveis de peptídeo C) da injeção sub-reptícia de insulina (nível elevado de insulina, porém com níveis normais ou baixos de peptídeo C). A indução deliberada de hipoglicemia por autoinjeção de insulina é uma manifestação bem reconhecida, apesar de incomum, de distúrbio psiquiátrico, particularmente em profissionais da área de saúde – e também tem sido utilizada em assassinatos.

³Essa ação sobre o K⁺ é utilizada no tratamento de emergência da hipercalemia através da administração intravenosa de glicose com insulina (Cap. 29).

⁴A octreotida é utilizada em curto prazo previamente à cirurgia de tumor da hipófise, ou enquanto se aguarda o efeito da radioterapia do tumor, ou ainda em casos em que outros tratamentos não foram eficazes.

⁵A neuropatia (“doença dos nervos”) provoca disfunção das fibras nervosas periféricas, as quais podem ser motoras, sensitivas ou autônomas. A neuropatia diabética frequentemente causa parestesia cuja distribuição tem um padrão semelhante a uma meia, que é provocada por dano às fibras sensitivas. A neuropatia autonômica provoca hipotensão postural e disfunção erétil.

⁶O controle do diabetes não é facilmente estimado pela determinação da glicemia, devido à sua acentuada variabilidade. Em vez disso, é medida a hemoglobina glicada (hemoglobina A_{1c}). Isso fornece uma medida de controle integrada sobre a vida útil do glóbulo vermelho: cerca de 120 dias. Em indivíduos saudáveis, 4-6% da hemoglobina é glicada; níveis acima de 7% são indicativos de diabetes.

⁷Teoricamente, isso poderia proporcionar uma liberação variável de insulina controlada pela concentração de glicose prevalente, visto que a glicose e a insulina glicada competem pelos pontos de ligação na lectina.

⁸A metformina teve um início muito lento. Foi inicialmente sintetizada em 1922, uma entre uma grande série de biguanidas com muitas ações farmacológicas diferentes, e que demonstrou ser imprópria para uso clínico. O seu efeito de redução da glicose foi precocemente referido, mas foi suplantado pela descoberta da insulina. Só recebeu a aprovação da FDA em 1995. As únicas biguanidas que continuam a ser utilizadas clinicamente são os fármacos antifolato para a malária, pirimetamina e proguanilo (Cap. 54).

⁹É irônico o fato de que esses fármacos, introduzidos no mercado com propaganda agressiva, compartilham muitas das propriedades da tolbutamida, a mais antiga, mais barata e menos famosa das sulfonilureias.

¹⁰Compare com os fibratos (aos quais as tiazolidinadionas estão estruturalmente relacionadas), os quais se ligam aos PPAR α (Cap. 23).

Obesidade

Considerações gerais

A obesidade é assunto de saúde que está aumentando de importância em todo o mundo e alcançando proporções epidêmicas em algumas nações. O problema não fica restrito aos habitantes dos países ricos, à população adulta ou a qualquer classe socioeconômica. A gordura corporal representa energia armazenada, e a obesidade ocorre quando os mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico apresentam alterações ou são suplantados. Neste capítulo, exploramos primeiramente a regulação endógena do apetite e a massa corporal, e depois consideramos as principais implicações da obesidade para a saúde e sua fisiopatologia. Concluimos com a discussão sobre os fármacos atualmente autorizados para o tratamento da obesidade, e fazemos breve projeção para o futuro do tratamento farmacológico dessa afecção.

Introdução

A sobrevivência exige fornecimento contínuo de energia para manter a homeostase, mesmo quando o suprimento alimentar for intermitente. A evolução forneceu o mecanismo para armazenar qualquer excesso de energia latente de produtos alimentares no tecido adiposo, como triglicerídeos ricos em energia, de tal modo que estes possam ser facilmente mobilizados quando o alimento estiver escasso. Esse mecanismo, controlado pelos chamados genes econômicos, foi a aquisição óbvia para nossos ancestrais que caçavam e colhiam comunitariamente. No entanto, em muitas sociedades, a combinação de estilo de vida sedentário, suscetibilidade genética, influências culturais e acesso irrestrito a amplo suprimento de alimentos altamente calóricos está levando à epidemia global de obesidade, ou “globesidade”, como algumas vezes é chamada. A obesidade é um componente de um conjunto de distúrbios descritos em outros capítulos que frequentemente coexistem no mesmo indivíduo, compreendendo o que é agora descrito como “síndrome metabólica”, um problema de saúde pública que está aumentando rapidamente.

Definição de obesidade

A “obesidade” pode ser definida como a doença em que a saúde (e, por isso, a expectativa de vida) é afetada adversamente por excesso de gordura corporal.¹ Mas, quando se pode

dizer que o indivíduo se torna “obeso”? Em geral, a marca aceita é o índice de massa corporal (IMC). O IMC é expresso como P/A^2 , em que P = peso corporal (em kg), A = altura (em metros). Embora não seja o índice perfeito (p. ex., não distingue entre gordura e massa magra), o IMC, em geral, correlaciona-se bem com outras medidas da gordura corporal e é amplamente utilizado como um índice prático. Enquanto existem problemas em definir o peso “saudável” para determinada população, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica adultos com $IMC \geq 25$ como estando acima do peso e aqueles com $IMC \geq 30$ como obesos. A obesidade infantil é de avaliação mais difícil.

Como o IMC obviamente depende do balanço calórico total, outra definição operacional de obesidade seria que se trata de alteração multifatorial do balanço calórico, na qual a ingestão calórica, no longo prazo, excede o gasto de calorias.

Obesidade como um problema de saúde

A obesidade é um problema de saúde global crescente e dispendioso. Em 2008, a OMS estimou que já existem mais de 1,4 bilhão de adultos acima do peso, aproximadamente metade dos quais – equivalente a mais de 10% da população mundial – é obesa, de acordo com os critérios descritos anteriormente. Os níveis de obesidade nacionais variam enormemente, sendo inferiores a 5% na China, Japão e em partes da África, atingindo impressionantes 75% em partes de Samoa. Os níveis de obesidade adulta nos Estados Unidos, Europa e Reino Unido (entre outros) triplicaram desde 1980, sendo citados números para os Estados Unidos de 35,9% (dados de 2010; [Xia & Grant, 2013](#)) e para muitas outras nações industrializadas de cerca de 25% ([Padwal et al., 2003](#)). Esta doença não está restrita aos adultos: estima-se que em torno de 40 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade estejam acima do peso (dados de 2011). Nos Estados Unidos, o número de crianças acima do peso duplicou, e o número de adolescentes acima do peso triplicou desde 1980. Ironicamente, a obesidade frequentemente coexiste com desnutrição em muitos países em desenvolvimento. Todas as classes socioeconômicas são afetadas. Nos países mais pobres, é nas classes socioeconômicas mais altas que a obesidade é prevalente, mas no Ocidente geralmente é o inverso.

Em geral, morrem mais pessoas no mundo por estarem acima do peso ou obesas do que por estarem abaixo do peso. Os encargos financeiros para o sistema de saúde são enormes. O custo do tratamento da obesidade, apenas nos Estados Unidos, foi de 198 bilhões de dólares em 2010 ([Xia & Grant, 2013](#)).

▼ Apesar da própria obesidade raramente ser fatal, esta frequentemente coexiste com distúrbios metabólicos e outros (particularmente a hipertensão, hipercolestolemia e diabetes tipo 2), compreendendo todos a *síndrome metabólica*. Isso acarreta um elevado risco de afecções cardiovasculares, AVCs, cânceres (particularmente dependentes de hormônios), doenças respiratórias (particularmente a apneia do sono) e problemas digestivos, além da osteoartrite. Um comentarista ([Kopelman, 2000](#)) observou que a obesidade “está começando a substituir a subnutrição e as doenças infecciosas como o gerador de doença mais significativo”.

Cada vez mais os indivíduos obesos sofrem com os estigmas sociais, levando a uma sensação de isolamento psicológico.

O risco de desenvolver diabetes tipo 2 (que representa 85% de todos os casos da doença) aumenta nitidamente com a elevação do IMC. A OMS relata que 90% daqueles diagnosticados com a doença são obesos. Em um estudo da doença em mulheres, o risco de desenvolver diabetes relacionou-se estreitamente com o IMC, aumentando cinco vezes quando o IMC era de 25 kg/m² e 93 vezes quando o IMC era de 35 kg/m² ou superior (Colditz *et al.*, 1995). As doenças cardiovasculares também estão aumentadas no indivíduo obeso, e o aumento do tecido adiposo torácico e abdominal reduz o volume pulmonar e dificulta a respiração. Os indivíduos obesos também têm um risco aumentado de câncer de cólon, mama, próstata, vesícula, ovário e útero. Inúmeras outras alterações estão associadas ao excesso do peso corporal, incluindo a osteoartrite, hiperuricemia e hipogonadismo masculino. A obesidade mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) está associada a um aumento de 12 vezes da mortalidade, na faixa etária de 25-35 anos, em comparação com indivíduos da mesma faixa etária e com IMC de 20-25 kg/m².

Mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico

O ponto de vista comum e implicitamente incentivado por autores de muitos livros, bem como pela imensamente lucrativa indústria das dietas, é que a obesidade é simplesmente resultado de dieta má, ou do fato de se comer demais propositalmente (hiperfagia). Na verdade, a situação é mais complexa. Por si só, essas dietas raramente fornecem uma solução duradoura: a taxa de insucesso é elevada (provavelmente 90%), e a maioria dos indivíduos que faz dieta volta ao seu peso inicial. Isso sugere a presença de algum sistema homeostático intrínseco que opera para manter certo peso preestabelecido. Esse mecanismo, normalmente, é excepcionalmente preciso e é capaz de regular o balanço calórico para 0,17% por década (Weigle, 1994), uma proeza impressionante considerando as variações diárias da ingestão de alimentos.

Quando exposto às mesmas escolhas dietéticas, alguns indivíduos tornar-se-ão obesos, enquanto outros, não. Estudos sobre obesidade em gêmeos mono e dizigóticos têm estabelecido forte influência genética sobre a suscetibilidade à doença, e estudos de mutações raras em camundongos (e, mais recentemente, no homem) têm levado à descoberta e à elucidação das vias neuroendócrinas que reúnem a ingestão alimentar e o gasto calórico. Por sua vez, esses estudos levaram ao conceito de que, de fato, são as alterações desses sistemas de controle que são altamente responsáveis pelo início e pela manutenção da obesidade.

Papel do intestino e de outros hormônios na regulação do peso corporal

No começo do século XX, observou-se que os pacientes com lesão do hipotálamo tendiam

a ganhar peso. Na década de 1940, também se verificou que lesões específicas no hipotálamo de roedores faziam com que se tornassem obesos ou exibissem comportamento alimentar diferente. Já em 1953, Kennedy propôs, com base em experimentos em ratos, que um hormônio liberado do tecido adiposo atuava sobre o hipotálamo para regular a gordura corporal e a ingestão alimentar. Esses produtivos achados estabeleceram o parâmetro para futuras descobertas nessa área.

Também foi observado que os camundongos poderiam tornar-se obesos em decorrência de mutações em certos genes. Pelo menos cinco destes já estão caracterizados, incluindo os genes *Ob* (obesidade), o *Tub* (de *tubby*, rechonchudo), *Fat* e *Db* (de gordura e diabetes). Os camundongos que são homozigóticos para formas mutantes desses genes – camundongos *Ob/Ob* e camundongos *Db/Db* – comem excessivamente, têm baixo gasto de calorías, tornando-se visivelmente obesos, e apresentam inúmeras anomalias metabólicas e outras. O ganho de peso no camundongo *Ob/Ob* é suprimido se sua circulação estiver ligada à de um camundongo normal, sugerindo que a obesidade seja causada por falta de um fator hematogênico de nascimento.

Ocorreu uma inovação conceitual importante em 1994, quando Friedman *et al.* (Zhang *et al.*, 1994) clonaram o gene *Ob* e identificaram seu produto proteico como sendo a leptina.² Quando foi administrada leptina recombinante sistêmica a camundongos *Ob/Ob*, reduziram-se notavelmente a ingestão alimentar e o peso corporal. Obteve-se efeito semelhante quando ela foi injetada diretamente no ventrículo lateral ou no terceiro ventrículo, sugerindo sua atuação sobre as regiões do cérebro que controlam a ingestão alimentar e o balanço calórico. A leptina recombinante possui efeitos semelhantes no homem (Fig. 32.1).

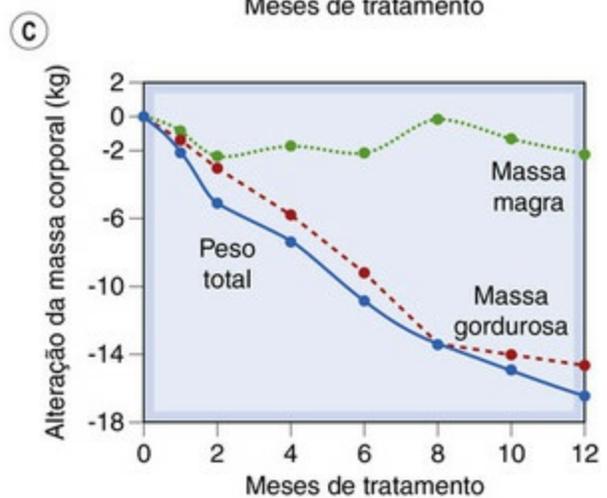
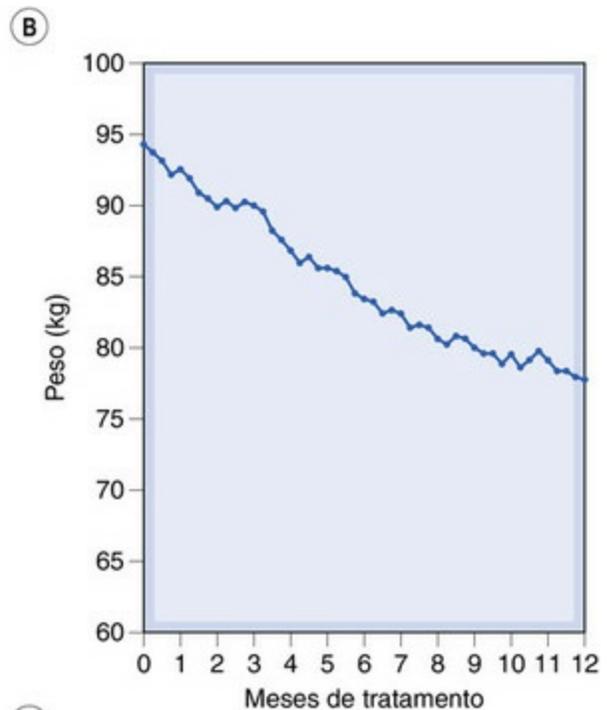
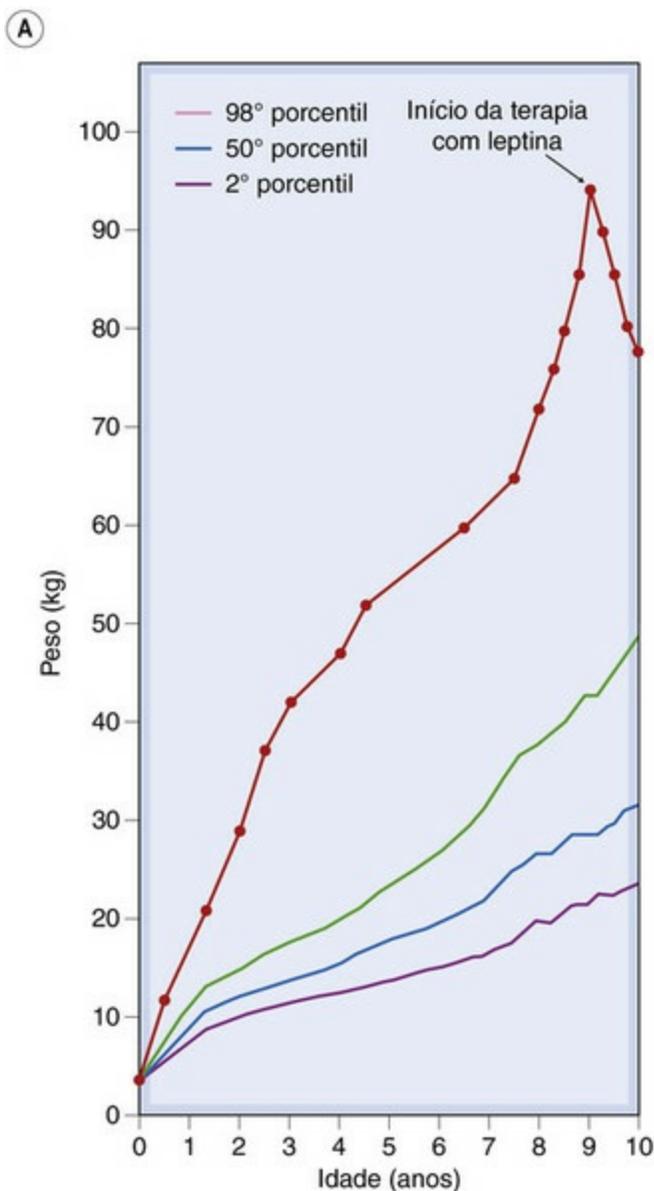


FIG. 32.1 Efeito da leptina recombinante sobre o peso corporal em uma criança de 9 anos de idade gravemente obesa com deficiência de leptina endógena em razão de mutação com quadro de alteração no gene da leptina.

Apesar do peso normal ao nascimento, a criança começou a engordar aos 4 meses de idade e estava constantemente exigindo alimento. Antes do tratamento, a criança pesava 94,4 kg. A perda de peso começou depois de duas semanas de tratamento, e seu padrão alimentar voltou ao normal. Ela tinha perdido 15,6 kg de gordura corporal depois de 1 ano de tratamento. (Dados e figura adaptada de Farooqi et al., 1999.)

O RNAm da leptina é expresso nos adipócitos; sua síntese aumenta com glicocorticoides, insulina e estrógenos, e se reduz com agonistas dos receptores β -adrenérgicos. Em indivíduos normais, a liberação de leptina é pulsátil e varia de acordo com o estado dos depósitos de gordura e com o IMC. A insulina (Cap. 31) também funciona de forma semelhante.

Atualmente reconhece-se que, além da leptina e da insulina, diversos outros mediadores originários principalmente do trato gastrointestinal (GI), bem como do hipotálamo, desempenham um papel crucial na ingestão de alimentos, tamanho da refeição e produção da sensação de satisfação (“saciedade”).³ Os hormônios peptídicos secretados pelas células da parede do intestino delgado, em resposta à chegada de alimentos (Cap. 30), são importantes nessa conexão. A Tabela 32.1 e a Figura 32.2

resumem as principais características desses mediadores.

Tabela 32.1

Alguns hormônios periféricos que regulam o comportamento alimentar

Hormônio	Fonte	Estímulo para liberação	Alvo	Efeito
CCK	Trato GI	Durante a refeição ou imediatamente antes	Aferentes vagais	Limita o tamanho da refeição
Amilina, insulina, glucagon	Pâncreas	Durante a refeição ou imediatamente antes	Aferentes vagais	Limita o tamanho da refeição
PYY ₃₋₃₆	Íleo, cólon	Após a refeição	Tronco cerebral, hipotálamo	Adia a necessidade da próxima refeição
GLP-1	Estômago	Após a refeição	Tronco cerebral, hipotálamo	Adia a necessidade da próxima refeição
Oxiciantomodulina	Estômago	Após a refeição	Tronco cerebral, hipotálamo	Adia a necessidade da próxima refeição
Leptina	Tecido adiposo	“Estado” adiposo	Tronco cerebral, núcleo arqueado	Regulação em longo prazo do consumo de alimentos
Grelina	Estômago	Fome, ato de comer	Vagal, hipotálamo	Aumenta a ingestão de alimentos por meio do aumento do tamanho e do número de refeições

CCK, colecistocinina; GI, gastrointestinal; GLP-1, peptídeo glucagon-símile-1; PYY₃₋₃₆, peptídeo YY.

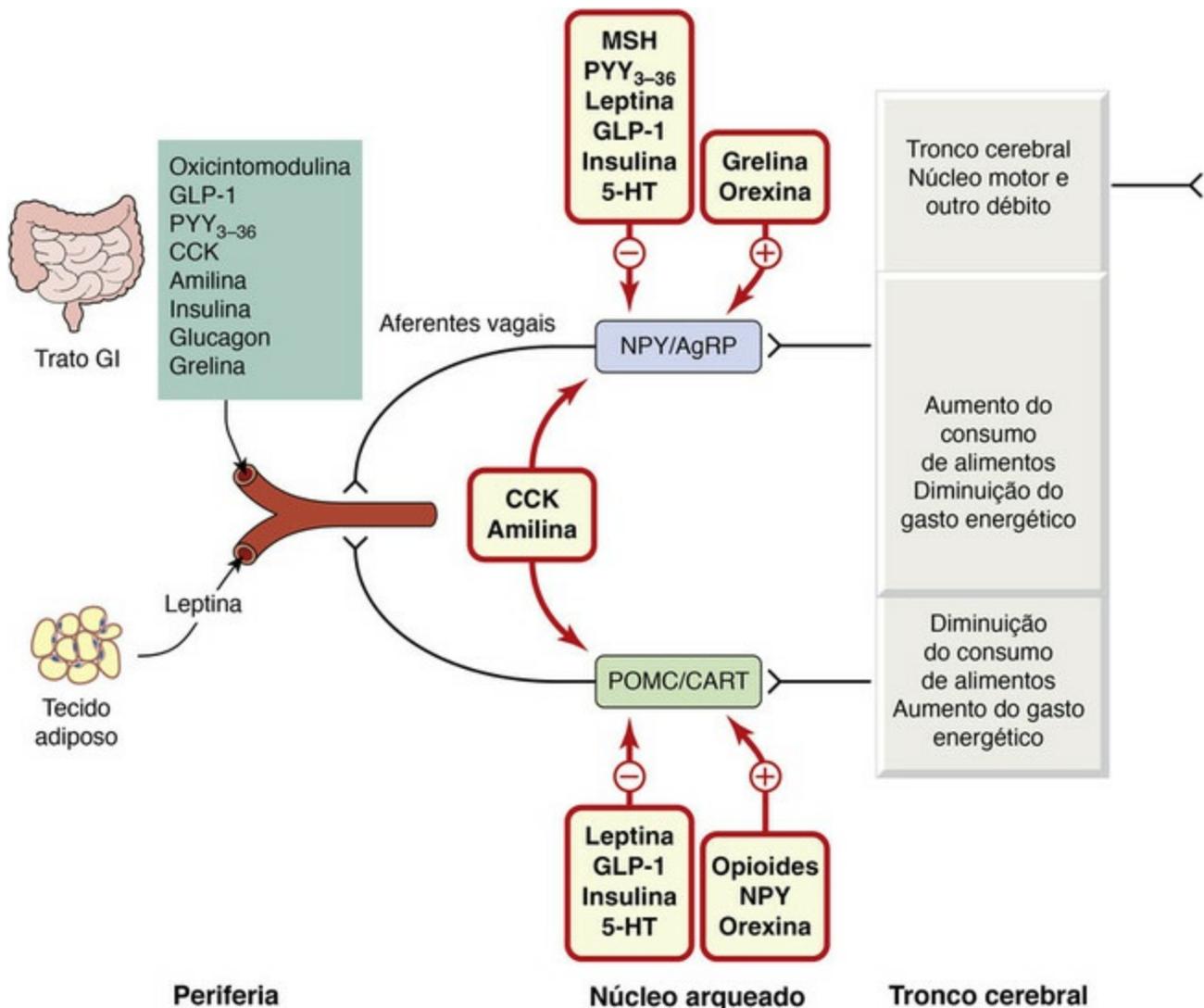


FIG. 32.2 Representação simplificada do papel dos hormônios periféricos e outros mediadores na regulação do equilíbrio energético e depósitos de gordura.

O nível primário de controle hipotalâmico é realizado por dois grupos de neurônios, com ações opostas, no núcleo arqueado (ARC). Em um grupo, estão colocalizados os neuropeptídeos Y (NPY) e a proteína agouti-relacionada (AgRP); o outro contém os polipeptídeos pré-pró-opiomelanocortina (POMC) e os transcritos relacionados com cocaína ou anfetamina (CART), que liberam o hormônio melanócito-estimulante (MSH)- α . Hormônios circulantes originados do trato gastrointestinal (GI) ou do tecido adiposo são detectados por receptores vagais ou por outros receptores aferentes, e isto é retransmitido através do núcleo do trato solitário, com a intenção de modificar a atividade desses circuitos neuronais. A influência dos hormônios em cada grupo neuronal está indicada. Alguns (p. ex., leptina) chegam através do sangue periférico e influenciam os neurônios do ARC direta ou indiretamente através de sinais neuronais; enquanto outros (p. ex., 5-hidroxitriptamina [5-HT], orexina) originam-se de dentro do próprio sistema nervoso central. A ativação do grupo NPY/AgRP, por exemplo, devido à queda dos níveis de leptina ou ao aumento dos níveis de grelina, resulta no aumento do consumo de alimentos e redução do gasto energético. No grupo de neurônios POMC/CART, o aumento dos níveis de leptina ou de outro hormônio ativado pelo excesso de alimentos produz efeito predominantemente inibitório sobre o comportamento alimentar. Muitos outros hormônios, como a colecistoquinina (CCK) e a amilina, também alteram as propriedades dos neurônios do ARC, embora o mecanismo ainda não seja conhecido. GLP-1, peptídeo glucagon-símile-1; PYY₃₋₃₆, peptídeo YY. (Modificado de Adan et al., 2008.)

A maioria desses fatores é liberada tanto durante quanto em antecipação ao ato do comer, e muitos são de natureza inibitória, produzindo tanto a sensação de saciedade quanto a de satisfação. Duas exceções são o hormônio gástrico, grelina, que promove a fome, e a própria leptina, que controla a quantidade de tecido adiposo e, portanto, está

mais envolvida com o estado de energia do indivíduo no longo prazo. Os principais alvos para esses hormônios são receptores nas fibras aferentes vagais ou no interior do hipotálamo (ou em algum outro lugar do sistema nervoso central [SNC]). Aqui, eles modulam a liberação de neurotransmissores que exercem a regulação fina sobre o comportamento alimentar, gasto de energia e peso corpóreo. Outras ações desses hormônios peptídicos incluem a liberação de insulina pelas *incretinas* (Cap. 31), que incluem peptídeo glucagon-símile-1 (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide-1*) e peptídeo inibitório gástrico (GIP, do inglês *gastric inhibitory peptide*).

Circuitos neurológicos que controlam o peso corporal e o comportamento alimentar

Controle da ingestão de alimentos

A maneira pela qual todos esses sinais hormonais são processados e integrados com outras informações viscerossensoriais, gustativas ou olfativas dentro do SNC é complexa. Muitos locais estão envolvidos em diferentes aspectos do processo, e estão implicados nisso aproximadamente 50 hormônios e neurotransmissores. A conta que apresentamos aqui é, portanto, uma forma simplificada: a lista de Leituras Complementares deve ser consultada para um quadro mais completo.

Como estudos iniciais por lesões previram, o hipotálamo é o principal centro cerebral que regula o apetite, comportamento alimentar e estado de energia, embora outros locais no cérebro, como o núcleo accumbens (NAc), a amígdala e, especialmente, o núcleo do trato solitário (NTS) na medula, também sejam muito importantes. Dentro do hipotálamo, o núcleo arqueado (ARC), situado na base do terceiro ventrículo, é um ponto-chave. Ele recebe sinais aferentes originários do trato GI e contém receptores para leptina e outros hormônios importantes. Também possui conexões recíprocas amplas com outras partes do hipotálamo, que estão envolvidas na monitoração do estado energético, em particular o núcleo paraventricular e o hipotálamo ventromedial. A [Figura 32.2](#) resume de maneira simplificada algumas das interações que ocorrem no ARC.

Dentro do ARC existem dois grupos de neurônios funcionais distintos que exercem efeitos opostos no apetite. Um grupo, denominado *anorexígeno* (supressor do apetite), secreta derivados peptídicos da pró-opiomelanocortina (POMC) (como o hormônio estimulador de melanócito- α ; α -MSH) ou derivados peptídicos de transcrições reguladas por cocaína e anfetamina (CART).⁴ O outro grupo, denominado *orexígeno* (promotor do apetite), secreta o neuropeptídeo Y (NPY) ou peptídeo agouti-relacionado (AgRP). Como esses grupos de neurônios têm ações opostas, a homeostase energética depende, em primeira instância, do equilíbrio entre essas ações cujos efeitos finais são traduzidos pelo sistema motor do tronco cerebral, sendo alterado o comportamento alimentar.

As monoaminas como a norepinefrina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) e dopamina também desempenham papel importante na modulação dos sinais de saciedade. A norepinefrina encontra-se colocalizada com o NPY em alguns neurônios e potencializa, em muito, sua ação hiperfágica. O déficit de dopamina altera o comportamento

alimentar, assim como os agonistas do receptor 5-HT_{2C}; os antagonistas desse receptor apresentam efeito oposto.

Muitos sinais neurais que chegam no trato GI são integrados e são entregues para o hipotálamo pelos NTS da medula. Alguns desses sinais, inclusive aqueles sinais gustativos, olfativos e viscerossensoriais, surgem de aferentes vagais e outros nervos espinhais originados no trato GI ou no fígado. Os sinais endócrinos apresentam vias de sinalização mais complexas. Por exemplo, a colecistocinina (CCK) é secretada pelo duodeno em resposta ao processo de comer e de digerir alimentos (especialmente gorduras). A CCK atua localmente nos receptores CCK_A no trato GI para estimular os aferentes vagais e pode, também, atuar nos receptores CCK_B no cérebro, funcionando como fator de saciação. A grelina estimula a liberação do hormônio do crescimento (Cap. 33) e também possui ação direta nos neurônios no ARC para modificar o comportamento alimentar. Os níveis sanguíneos de grelina geralmente diminuem após a ingestão de alimentos, porém esse fenômeno não é observado em indivíduos obesos (English *et al.*, 2002). Curiosamente, os polimorfismos no gene da grelina podem ser importantes na patogênese da *síndrome de Prader-Willi*, uma doença genética infantil rara que predispõe à obesidade mórbida.

A leptina também tem como alvo esses neurônios no ARC. A queda nos níveis de leptina ativa os neurônios orexígenos, resultando em aumento da ingestão de alimentos e síntese e armazenamento de gorduras (anabolismo), assim como na diminuição do gasto energético. De forma controversa, o aumento dos níveis de leptina ativa o segundo grupo de neurônios, produzindo o efeito oposto anorexígeno e catabólico.

Os impulsos de outras partes do SNC também podem influenciar o comportamento alimentar. De importância para nós é o impulso proveniente do NAc. Esse centro parece regular aqueles aspectos dirigidos pelo prazer ou recompensa – os chamados aspectos “hedônicos” de comer (Cap. 49). O sistema endocanabinoide é importante nessa resposta. O hipotálamo contém grandes quantidades de 2-araquidonil glicerol e de anandamina, assim como de receptor CB₁ (Cap. 19). A administração de canabinoides endógenos ou exógenos (p. ex., Δ⁹-THC) provoca intensa resposta alimentar.⁵ Por sua vez, esse sistema pode ser modulado por estresse dos fatores ambientais.

Controle do gasto energético

A ingestão alimentar balanceada é o gasto calórico necessário para manter o metabolismo, a atividade física e a termogênese (produção de calor). Os aspectos metabólicos incluem, entre outras coisas, o trabalho cardiorrespiratório e a energia necessária para uma multiplicidade de enzimas. A atividade física aumenta todos eles, e aumenta também o consumo energético pelos músculos esqueléticos. A exposição ao frio também estimula a termogênese, sendo o inverso também verdadeiro. O efeito termogênico da alimentação, frequentemente crítico (20-40% de aumento), pode fornecer uma proteção parcial contra o desenvolvimento de obesidade.

O sistema nervoso simpático (algumas vezes juntamente com o hormônio da tireoide) desempenha um papel significativo na regulação energética da função cardiovascular e

do músculo esquelético durante a atividade física, bem como na resposta termogênica do tecido adiposo e na resposta ao frio. As células adiposas “brancas” e (especialmente) “marrons” (a cor é causada pela alta densidade de mitocôndrias) têm um papel importante na termogênese. A gordura marrom, densamente inervada pelo sistema nervoso simpático, é abundante em roedores e lactentes, embora nos adultos humanos essas células sejam geralmente encontradas mais intercaladas com as células de gordura branca. Em razão da grande quantidade de mitocôndrias, são notáveis geradoras de calor. A base para isso, conforme demonstrado em camundongos, é a presença de proteínas desacopladoras mitocondriais (UCP, do inglês *mitochondrial uncoupling proteins*). São conhecidas três isoformas, UCP-1, -2 e -3, e têm distribuições diferentes, embora todas sejam encontradas na gordura marrom. Essas proteínas “desacoplam” a fosforilação oxidativa, de modo que as mitocôndrias dissipam a maioria da energia na forma de calor, em vez de na produção de ATP. Como se poderia prever, a exposição ao frio ou a administração de leptina aumenta a atividade e (depois de estimulação prolongada) a quantidade de UCP-1 na gordura marrom. A norepinefrina, atuando sobre os receptores β -adrenérgicos (principalmente β_3) na gordura marrom, aumenta a atividade do fator de transcrição do receptor- γ ativado pelo proliferador peroxissômico (PPAR γ , do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), que, por sua vez, ativa o gene para UCP-1. A expressão dos receptores β_3 -adrenérgicos diminui em camundongos geneticamente obesos.



Balanco calórico

O balanço calórico depende da ingestão alimentar, do armazenamento de energia na gordura e dos gastos calóricos. Na maioria dos indivíduos, o processo é firmemente regulado por um sistema homeostático que integra aferências de alguns sensores internos e fatores externos. Componentes importantes do sistema incluem os seguintes:

- Hormônios que sinalizam o nível de depósitos de gordura (p. ex., leptina). O aumento dos depósitos de gordura leva à elevação da liberação de leptina pelos adipócitos.
- Os hormônios liberados pelo intestino durante a alimentação fornecem a sensação de fome (p. ex., grelina), saciedade (p. ex., CCK) ou satisfação (p. ex., PYY₃₋₃₆).
- Essa informação hormonal, juntamente com os estímulos olfativos, gustativos e viscerossensoriais neurais está integrada ao hipotálamo, sendo o núcleo arqueado o ponto principal.
- Dois grupos opostos de neurônios presentes no núcleo arqueado recebem os sinais hormonais entre outros. Esses produtos secretores de POMC/CART promovem a alimentação, enquanto aqueles que secretam NYP/AgRP inibem a alimentação. Muitos outros neurotransmissores no SNC (p. ex., endocanabinoides) estão envolvidos.

A rede de débito desse processo é confiada a outros locais no núcleo do tronco motor cerebral que controla o comportamento alimentar.

Fisiopatologia da obesidade humana

Na maioria dos adultos, a gordura corporal e o peso corporal continuam mais ou menos constantes durante muitos anos, até décadas, mesmo com grandes variações da ingestão alimentar e do gasto calórico – chegando a cerca de um milhão de calorias por ano. O estado de equilíbrio do peso corporal e o IMC de um indivíduo, como foi enfatizado anteriormente, dependem do resultado da integração de múltiplas vias regulatórias que interagem entre si. Como, então, sobrevém a obesidade? Por que é tão difícil para o obeso perder peso e manter seu peso mais baixo?

O principal determinante, manifestadamente, é o desequilíbrio dos mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico, mas os atributos genéticos também são subjacentes a essa alteração. Também contribuem outros fatores, como a elevada disponibilidade alimentar e a falta de atividade física. Adicionalmente, é claro, sobrepõem-se aspectos sociais, culturais e psicológicos. Discutimos aqui os mecanismos fisiológicos e genéticos; o papel dos aspectos sociais, culturais e psicológicos deixaremos (com um profundo suspiro de alívio) para os psicossociólogos!

Ingestão alimentar e obesidade

Como destacam [Spiegelman & Flier \(1996\)](#), “não é preciso ser engenheiro espacial para observar que o aumento da ingestão de alimentos tende a associar-se à obesidade”. O obeso típico, geralmente, aumentará mais ou menos 20 kg durante uma década. Isso significa que há excesso do ganho de energia em relação à necessidade energética, inicialmente no valor de 30-40 kcal, aumentando gradualmente até manter o aumento do peso corporal.

O tipo de alimento ingerido, bem como a quantidade, podem perturbar a homeostase energética. A gordura é um item alimentar rico em energia, e pode ser que os mecanismos da saciedade que regulam o apetite, que reagem rapidamente aos carboidratos e proteínas, reajam de forma muito lenta para impedir o indivíduo de consumir gordura em excesso.

No entanto, quando os indivíduos obesos reduzem sua ingestão de calorias, como parte de regime de dieta, eles se alternam para o balanço negativo. Quando perdem peso, a taxa metabólica de repouso diminui e há redução concomitante do gasto de energia. Desse modo, um indivíduo que era previamente obeso e, no presente, apresenta peso normal, geralmente precisa de menos calorias para manter aquele peso que um indivíduo que jamais foi obeso. A diminuição do gasto calórico parece ser amplamente causada por alteração na eficiência de conversão de energia química em trabalho mecânico nos músculos esqueléticos. Essa adaptação à redução calórica contribui para a dificuldade de manter a perda de peso por dieta.

Exercício físico e obesidade

É habitual dizer-se que somente o exercício eficiente em combater a obesidade vai empurrar a cadeira para longe da mesa. Agora, reconhece-se que a atividade física – ou seja, aumento do gasto de energia – tem papel muito mais positivo em reduzir o armazenamento de gordura e ajustar o balanço calórico no obeso, particularmente se associada a modificações da dieta. Um estudo populacional natural ocasional fornece um exemplo. Há muitos anos, uma tribo de índios Pima separou-se em dois grupos. Um grupo, no México, continuou a viver simplesmente no nível de subsistência, comendo frugalmente e passando a maior parte da semana em trabalho físico duro. Em geral, são magros e com baixa incidência de diabetes tipo 2. O outro grupo mudou-se para os Estados Unidos – ambiente com fácil acesso a alimentos calóricos e menos necessidade de trabalho físico duro. São, em média, 26 kg mais pesados que o grupo mexicano e têm incidência elevada de diabetes tipo 2 de início precoce.

Obesidade como alteração do controle homeostático do balanço calórico

Como o controle homeostático do balanço calórico é complexo, não é fácil determinar exatamente o que ocorre de errado na obesidade.⁶ Quando a história da leptina foi revelada, pensou-se que alterações na cinética da leptina poderiam fornecer alguma explicação simples. Há variação interindividual na sensibilidade à leptina, e alguns indivíduos parecem produzir quantidades insuficientes desse hormônio. Paradoxalmente, contudo, a leptina plasmática costuma ser mais elevada nos indivíduos obesos, em comparação com os indivíduos não obesos, e não mais baixa, como seria esperado. A razão para isso é que a resistência à leptina, ao contrário da insuficiência do hormônio, é o que se tem de mais prevalente na obesidade. Tal resistência poderia ser causada por defeitos no transporte de leptina na circulação ou para o SNC, nos receptores de leptina no hipotálamo (como ocorre nos camundongos obesos *Db/Db*) ou na sinalização pós-receptor.

Também estão implicados outros mediadores além da leptina. Por exemplo, o fator de necrose tumoral (TNF)- α , uma citocina que pode retransmitir informação do tecido adiposo para o cérebro, está aumentado no tecido adiposo de indivíduos obesos resistentes à insulina. Também ocorre redução da sensibilidade à insulina no músculo e na gordura, bem como diminuição da função dos receptores β_3 -adrenérgicos no tecido adiposo marrom; alternativamente, a proteína desacopladora UCP-2 nos adipócitos pode ser disfuncional.

Outra sugestão é que alterações na função de receptores nucleares específicos, como o PPAR α , β e γ , possam desempenhar algum papel na obesidade. Esses receptores regulam a expressão gênica de enzimas associadas à homeostase de lipídeos e glicose, e também promovem a formação de tecido adiposo. O PPAR γ é expresso preferencialmente nas células de gordura e torna-se sinérgico com outro fator de transcrição, o C/EBP α , na conversão de células precursoras em células de gordura

(Spiegelman & Flier, 1996). O gene das UCP nas células de gordura branca também tem pontos reguladores que respondem ao PPAR α e ao C/EBP α . A **pioglitazona**, usada para tratar diabetes tipo 2 (Cap. 31), ativa o PPAR γ e causa ganho de peso. A fisiopatologia da obesidade pode envolver alteração(ões) em qualquer um dos múltiplos outros fatores do balanço energético.

Fatores genéticos e obesidade

Análises de estudos em larga escala (mais de 100.000) em pares de gêmeos humanos mono e dizigóticos indicam que 50-90% da variação do IMC podem ser atribuídos a fatores genéticos e sugerem papel relativamente menor para fatores ambientais (Barsh *et al.*, 2000). O ponto de vista prevalente é que a *suscetibilidade* à obesidade é amplamente determinada por fatores genéticos, enquanto os fatores ambientais determinam a *expressão* da doença.

A descoberta de que mutações espontâneas originadas em genes únicos (p. ex., o genótipo *Ob/Ob*) produziam fenótipos obesos em camundongos levou à busca por genes equivalentes no homem. Uma revisão identificou (Pérusse *et al.*, 2005) mais de 170 casos humanos de obesidade, que puderam ser rastreados até mutações gênicas únicas em 10 genes diferentes. Algumas vezes, são observadas mutações no receptor da leptina ou em POMC, mas as mutações no receptor da melanocortina MC₄ parecem ser mais prevalentes (3-5%) nos pacientes obesos (p. ex., ver Barsh *et al.*, 2000) e os agonistas do MC₄ estão sendo explorados como potenciais supressores do apetite (bem como potenciais tratamentos para a disfunção erétil – outra função hipotalâmica na qual estão implicados).

Outros genes que podem estar envolvidos incluem os dos receptores de neurotransmissores envolvidos no processamento central do apetite/dispêndio de energia (p. ex., receptores CB₁, D₂, 5-HT_{2C}), do receptor β_3 -adrenérgico e dos receptores de glicocorticoides. A diminuição da função do gene do receptor β_3 -adrenérgico poderia estar associada ao comprometimento da lipólise na gordura branca ou à termogênese na gordura marrom. Mutação desse gene demonstrou estar associada a obesidade abdominal, resistência à insulina e diabetes tipo 2 de início precoce em alguns indivíduos, além de propensão acentuada para ganho de peso em um grupo separado de indivíduos com obesidade mórbida. Alterações da função do receptor de glicocorticoides poderiam estar associadas à obesidade através do efeito permissivo dos glicocorticoides sobre vários aspectos do metabolismo de gorduras e balanço calórico. A importância dos polimorfismos no gene na grelina já foi mencionada.

Globalmente, estão em investigação aproximadamente 600 genes, marcadores e regiões cromossômicas para serem relacionados com a obesidade humana (Pérusse *et al.*, 2005), e é provável (Xia & Grant, 2013) que a obesidade seja uma doença poligênica com cada gene exercendo um pequeno efeito. Isso não leva em conta qualquer contribuição de modificações epigênicas ou alterações do número de cópias dos genes que regulam a obesidade. Notadamente, vai levar algum tempo até termos uma compreensão clara de todos esses aspectos.



Obesidade

- A obesidade é um distúrbio multifatorial do balanço calórico, no qual a aquisição de calorias, em longo prazo, excede o gasto de energia.
 - Um indivíduo com IMC (W/h^2) de 20-25 kg/m^2 é considerado como de peso corporal saudável, com IMC de 25-30 kg/m^2 , como com sobrepeso e, com IMC > 30 kg/m^2 , como obeso.
 - A obesidade é um problema crescente nos países mais ricos; a incidência – no presente, de aproximadamente 30% nos Estados Unidos e 15-20% na Europa – está aumentando.
 - O IMC > 30 kg/m^2 aumenta significativamente o risco de diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, hipertensão, cardiopatia isquêmica, cálculos biliares e alguns cânceres.
 - As causas da obesidade podem incluir:
 - fatores da dieta, sociais, financeiros e culturais além de exercícios
 - suscetibilidade genética
 - deficiências na síntese e ação da leptina ou outros sinais provenientes de hormônios intestinais
 - defeitos nos sistemas neuronais hipotalâmicos que respondem a qualquer um desses sinais
 - defeitos nos sistemas que controlam os gastos de energia (p. ex., redução da atividade simpática), diminuição dos gastos de energia metabólicos ou diminuição da termogênese causada por redução de tônus mediada pelos receptores adrenérgicos β_3 e/ou disfunção de proteínas que desacoplam a fosforilação oxidativa

Enfoques farmacológicos do problema da obesidade

As primeiras armas na luta contra a obesidade são dieta e exercício. Infelizmente, costumam falhar ou mostrar eficácia por curto prazo, deixando apenas as técnicas cirúrgicas (como a colocação de grampos ou derivação gástrica) ou a terapia medicamentosa como alternativas viáveis. A cirurgia *bariátrica* (perda de peso) é muito mais eficaz que os fármacos licenciados até o momento, e acredita-se que funciona, não por limitar grosseiramente a capacidade gástrica, mas pelos seus efeitos demonstrados na resposta dos hormônios do intestino à alimentação, atuando, por exemplo, para produzir saciedade mais precocemente. Isso é, então, potencialmente, a validação do conceito para o desenvolvimento de medidas farmacológicas desenhadas para interromper esses mensageiros.

A tentativa de controlar o peso corporal com fármacos tem tido uma história longa e, lamentavelmente, muito peculiar.⁷ No passado, foram testados muitos tipos de agentes “anorexígenos” (p. ex., supressores do apetite), incluindo o agente de desacoplamento dinitrofenol (DNP), as anfetaminas, a **dexfenfluramina** e a **fenfluramina**. Todos foram retirados do uso clínico por causa dos seus efeitos adversos. O DNP, um químico industrial, está publicitado *online* como agente de emagrecimento e “queimador de gorduras” para quem quer emagrecer e para culturistas, e causou mortes entre as pessoas que o usaram com essas finalidades. Ele bloqueia a produção de ATP mitocondrial desviando o metabolismo energético para gerar calor em vez de ATP e aumentando a taxa de metabolismo global, que pode causar hipertermia fatal.⁸

Supressores do apetite que atuam centralmente

Têm sido feitas muitas tentativas para usar fármacos que atuam centralmente para

controlar o apetite. Os exemplos incluem a **sibutramina**, o **rimonabanto** (ambos retirados na maioria dos países) e a **lorcaserina**, um agonista do receptor 5-HT_{2C} (Cap. 39) recentemente aprovado como um supressor do apetite. Em estudos clínicos esta potenciou o emagrecimento através da dieta, mas os pacientes recuperaram o peso após interromperem o fármaco.

▼ A sibutramina inibe a captura de 5-HT e de norepinefrina nos pontos hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar.⁹ Seus principais efeitos são reduzir a ingestão alimentar e causar perda de peso dose-dependente (Fig. 32.3), sendo a perda de peso associada à diminuição dos fatores de risco relacionados com a obesidade. A sibutramina aumenta a saciedade, e relata-se que produz redução da medida da cintura (*i. e.*, redução de gordura visceral), diminuição dos triglicerídeos plasmáticos e das lipoproteínas com densidade muito baixa, mas aumento das lipoproteínas de alta densidade. Além disso, foram reportados efeitos benéficos na hiperinsulinemia e no metabolismo da glicose. Existem algumas evidências de que a perda de peso está associada a gastos de energia mais elevados, possivelmente através do aumento da termogênese mediada pelo sistema nervoso simpático. Como muitos regimes farmacológicos semelhantes, a sibutramina foi muito mais eficaz quando combinada com modificação no estilo de vida (Wadden *et al.*, 2005).

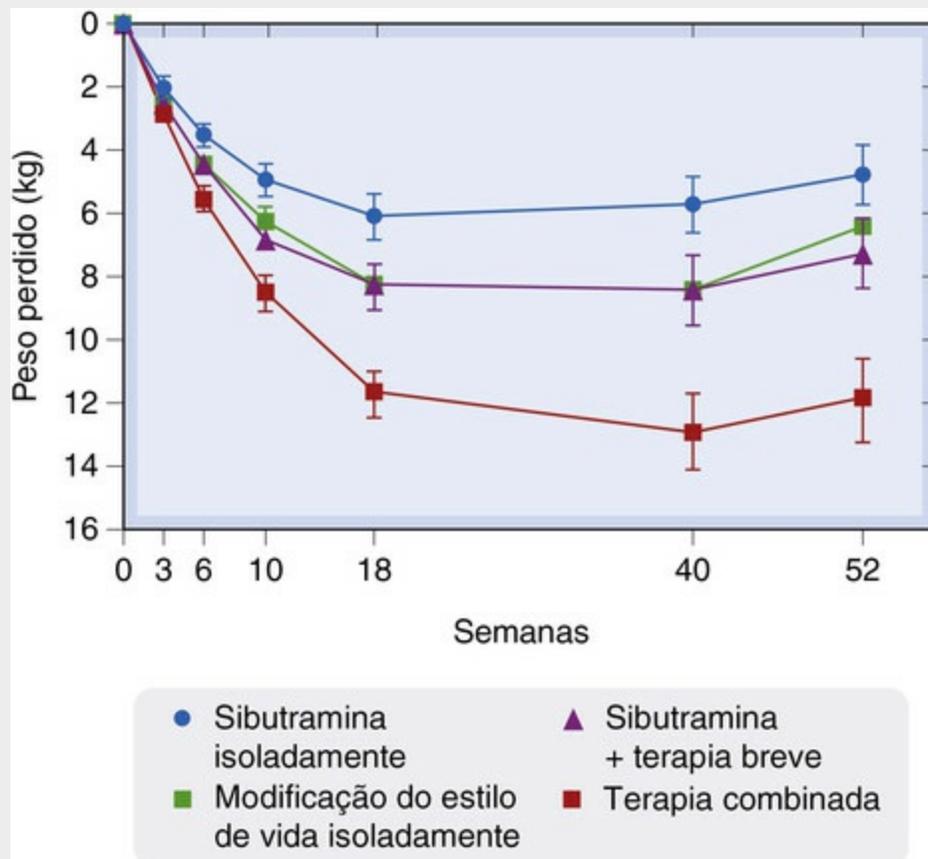


FIG. 32.3 Efeito do tratamento com sibutramina isoladamente ou em combinação com modificação no estilo de vida.

Neste estudo, 224 pacientes obesos foram tratados somente com sibutramina, ou somente tiveram aconselhamento para modificar o estilo de vida, ou foram tratados com a sibutramina em conjunto com um “breve” ou mais extenso programa de aconselhamento do estilo de vida. O eixo Y mostra a perda de peso em kg (\pm EP) por tempo (eixo X). É evidente que a sibutramina é muito mais eficaz como terapia para perda de peso quando combinada com alterações no estilo de vida do paciente. Isso é uma experiência comum quando se trata de obesidade. (Modificado de Wadden et al., 2005.)

A sibutramina foi retirada do mercado na Europa por causa das preocupações de que os seus riscos cardiovasculares superassem os seus benefícios.

Da pesquisa na área dos canabinoides (Cap. 19) originou-se uma nova abordagem dos supressores do apetite que atuam centralmente. Como mencionado anteriormente, o sistema de endocanabinoides está envolvido na regulação do comportamento alimentar, e a partir dessa observação surgiu a ideia de que este poderia ser um local útil para intervenção farmacológica. Tal fármaco foi o antagonista do receptor CB_1 , o rimonabanto, originalmente desenvolvido para a cessação tabágica. Esse fármaco foi introduzido como supressor do apetite após alguns ensaios clínicos encorajadores, porém, foi retirado posteriormente em 2008 devido aos efeitos adversos sobre o humor observados em alguns pacientes. O **taranabanto**, outro antagonista CB_1 promissor, teve um destino semelhante.

⁹Muitos fármacos antidepressivos atuam através do mesmo mecanismo (Cap. 47) e também causam perda de peso através da redução do apetite. Entretanto, a sibutramina não apresenta propriedades antidepressivas. Além disso, pacientes depressivos geralmente são obesos, e os fármacos antidepressivos são utilizados para tratar ambas as condições (Appolinario et al., 2004).

Orlistate

O único fármaco atualmente (2013) licenciado no Reino Unido para o tratamento da obesidade é o inibidor da lipase, **orlistate**, usado concomitantemente com dieta e outras terapias (p. ex., exercício).

No intestino, o orlistate reage com resíduos de serina nos locais ativos das lípases gástrica e pancreática, inibindo irreversivelmente essas enzimas e, assim, impedindo a degradação da gordura da dieta a ácidos graxos e glicerol. Portanto, ele reduz a absorção (e causa a eliminação fecal correspondente) de cerca de 30% da gordura da dieta. Administrado juntamente com dieta hipocalórica a indivíduos obesos, produz uma perda de peso modesta, mas consistente, em comparação com controles tratados com placebo. Em uma metanálise de 11 ensaios de longo prazo, controlados com placebo, englobando mais de 6.000 pacientes, o orlistate produziu uma redução do peso corporal 2,9% maior do que no grupo-controle, e 12% mais pacientes perderam 10% ou mais do seu peso corporal, em comparação com os controles ([Padwal et al., 2003](#)).

Relatou-se, também, que o orlistate é eficaz em pacientes portadores de diabetes tipo 2 e outras complicações da obesidade. Ele reduz os níveis de leptina e da pressão arterial, protege contra as alterações da secreção biliar induzidas pela perda de peso, retarda o esvaziamento gástrico e a secreção gástrica e melhora vários parâmetros metabólicos importantes sem interferir na liberação ou ação dos hormônios da tireoide ou outros hormônios importantes ([Curran & Scott, 2004](#)). Não induz alteração no gasto de energia.

Aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos

Virtualmente todo (97%) o orlistate é eliminado nas fezes (83% inalterados), sendo absorvidas apenas quantidades desprezíveis do fármaco ou de seus metabólitos.

Podem ocorrer cólicas abdominais, flatos com secreção e incontinência fecal, assim como borborigmo intestinal e manchas oleosas nas roupas. Surpreendentemente, em vista da possibilidade da ocorrência desses efeitos antissociais, o fármaco é bem tolerado. Pode ser necessária terapia suplementar com vitaminas lipossolúveis. A absorção das pílulas contraceptivas e da **ciclosporina** ([Cap. 26](#)) pode ser reduzida. Provavelmente, a redução da absorção das pílulas contraceptivas não é clinicamente significativa, porém o caso da ciclosporina é mais grave. Devido ao seu bom registro de segurança, o orlistate foi recentemente licenciado para ser incluído com alguns medicamentos que não precisam de prescrição para perda de peso.



Usos clínicos dos fármacos antiobesidade

- O principal tratamento da obesidade é dieta adequada e aumento dos exercícios.
- O **orlistate**, que promove má absorção de gorduras, é indicado para indivíduos muito obesos, especialmente com fatores de risco cardiovasculares adicionais (p. ex., diabetes melito, hipertensão).
- Muitos supressores do apetite de ação central foram retirados em razão da presença

de dependência, hipertensão pulmonar ou outros efeitos adversos sérios.

Novos enfoques da terapia da obesidade

Como se pode imaginar, a busca por agentes antiobesidade mais eficazes é alvo de um esforço prodigioso por parte da indústria farmacêutica.

Casos raros de deficiência de leptina tiveram sucesso com tratamento de longo prazo com esse hormônio, mas essa é uma intervenção incomum, sendo improvável que tenha uso mais que limitado no futuro. Muitos outros enfoques estão sendo tentados (Kang & Park, 2012). Alguns destes visam explorar a ação ou a produção de sinais de saciedade neuroendócrina, como a CCK, para produzir supressão do apetite. Muitos desses hormônios de saciedade do trato GI produzem tais efeitos quando administrados sistematicamente em seres humanos ou roedores, embora nem sempre sejam úteis; por exemplo, a CCK reduz o tamanho da refeição, porém aumenta a frequência da mesma (West *et al.*, 1984). Os peptídeos semelhantes ao glucagon, como a **liraglutida** usada para tratar diabetes tipo 2 (Cap. 31), também têm ações anorexígenas e têm mostrado uma atividade promissora em alguns ensaios (Astrup *et al.*, 2009). O peptídeo YY (PYY, Fig. 32.2) está sob investigação para uso em seres humanos. Este reduz a ingestão de alimentos através do aumento da saciedade; pode ser administrado subcutaneamente um conjugado de zinco (comparar com insulinas de zinco, Cap. 31) que atua como um depósito.

Outras estratégias visam alterar os níveis de neurotransmissores no SNC, como o NPY ou as melanocortinas, que transduzem alterações nesses sinais hormonais normais (Halford, 2006). A possibilidade de tratamento do próprio receptor MC₄ como alvo medicamentoso, juntamente com a observação de que defeitos na sinalização de MC₄ são prevalentes na obesidade, tem atraído muito interesse da indústria farmacêutica.

Devido à importância do sistema nervoso simpático no controle da regulação energética, pode-se prever que os agonistas dos receptores β_3 -adrenérgicos possam ser úteis. Esse campo foi extensivamente estudado (Arch, 2008), porém até o momento falhou em produzir um fármaco aceitável.

Kang e Park (2012) destacam o valor provável da combinação de terapias que visam as vias complexas envolvidas na regulação do apetite. A maioria das terapias farmacológicas é muito mais eficaz quando usadas em conjunto com modificações do estilo de vida e de outros comportamentos. A importância dessa abordagem conjunta foi resumida por Vetter *et al.* (2010).

Referências e leitura complementar

Regulação do peso corporal

Adan, R. A., Vanderschuren, L. J., la Fleur, S. E. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29:208–217. (Visão geral bem acessível sobre essa área. Recomendada)

Ahima, R. S., Flier, J. S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62:413–437. (Revisão abrangente da leptina: sua expressão, suas ações no hipotálamo, seu papel na homeostase energética e outras ações)

Ahima, R. S., Osei, S. Molecular regulation of eating behaviour: new insights and prospects for future strategies. *Trends Mol. Med.* 2001; 7:205–213. (Revisão sucinta e louvável; com figuras excelentes e tabelas úteis dos mediadores envolvidos na estimulação e inibição do comportamento alimentar)

English, P. J., Ghatei, M. A., Malik, I. A., et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:2984–2987.

Farooqi, I. S., Jebb, S. A., Langmack, G., et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:879–884. (Um artigo clássico sobre o papel da leptina no controle do comportamento alimentar e controle do peso)

Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J., Burrell, M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280:E827–E847. (Revisão detalhada abordando os receptores e fatores secretados pela célula adiposa, bem como a função desses fatores na homeostase energética)

Kennedy, G. C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1953; 140:578–592. (Trabalho que formula, com base em experimentos com ratos, a ideia de que há um mecanismo homeostático localizado no hipotálamo para o controle da gordura corporal)

Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D. J., et al. Central nervous control of food intake. *Nature*. 2000; 404:661–671. (Resumo de um modelo que apresenta os papéis dos hormônios e neuropeptídeos no controle da ingestão de alimentos. Diagramas extraordinários. Observe que há vários outros artigos excelentes sobre a obesidade nesse suplemento da *Nature Insight*)

Weigle, D. S. Appetite and the regulation of body composition. *FASEB J.* 1994; 8:302–310.

Obesidade

Barsh, G. S., Farooqi, I. S., O’Rahilly, S. Genetics of body-weight regulation. *Nature*. 2000; 404:644–651.

Colditz, G. A., Willett, W. C., Rotnitzky, A., Manson, J. E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122:481–486.

Kopelman, P. G. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000; 404:635–643.

Pérusse, C., Rankinen, T., Zuberi, A. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes. Res.* 2005; 13:381–490. (Avaliação detalhada dos marcadores de genes, e regiões cromossômicas que mostraram estar associados à obesidade humana)

Spiegelman, B. M., Flier, J. S. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell*. 1996; 87:377–389.

Spiegelman, B. M., Flier, J. S. Obesity regulation and energy balance. *Cell*. 2001; 104:531–543. (Excelente revisão sobre o controle do SNC no suprimento energético/peso corporal, obesidade monogênica, fisiologia da leptina, circuitos neurais centrais, da via da melanocortina, do papel da insulina e da termogênese adaptativa)

Xia, Q., Grant, S. F. The genetics of human obesity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013; 1281:178–190. (Um documento curto e acessível que aborda esta área complexa)

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425–432.

Fármacos utilizados na obesidade

Appolinario, J. C., Bueno, J. R., Coutinho, W. *Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? CNS Drugs.* 2004; 18:629–651.

Chiesi, M., Huppertz, C., Hofbauer, K. G. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.* 2001; 22:247–254. (Revisão sucinta e admirável; tabela dos alvos potenciais e figuras simples e úteis das vias centrais e periféricas da regulação da energia e da regulação da termogênese)

Clapham, J. C., Arch, J. R.S., Tadayyon, M. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2001; 89:81–121. (Revisão abrangente que aborda, para suprimento de energia, aminas biogênicas, canabinoides, neuropeptídeos, leptina, peptídeos do trato gastrointestinal e inibidores da absorção de gordura, e, para o consumo de energia, agonistas dos receptores β_3 -adrenérgicos e proteínas de desacoplamento)

Collins, P., Williams, G. Drug treatment of obesity: from past failures to future successes? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 51:13–25. (Visão geral – de uma perspectiva clínica – dos fármacos contra a obesidade atualmente disponíveis e dos futuros fármacos potenciais; bem escrita)

Crowley, V. E.F., Yeo, G. S.H., O'Rahilly, S. Obesity therapy: altering the energy intake-and-expenditure balance sheet. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1:276–286. (Revisão que ressalta que as abordagens farmacológicas do tratamento da obesidade necessitam alterar o equilíbrio entre o suprimento e o consumo energéticos e/ou alterar a divisão dos nutrientes entre tecido magro e gordura)

Curran, M. P., Scott, L. J. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs.* 2004; 64:2845–2864.

Kang, J. G., Park, C. Y., Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab. J* 2012; 36:13–25 (Revisão breve e fácil de ler sobre novas terapias em potencial dos fármacos para a obesidade)

Padwal, R., Li, S. K., Lau, D. C. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27:1437–1446.

Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., Womble, G. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:2111–2120.

Futuros fármacos no tratamento da obesidade

Arch, J. R. The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: perspectives from beta3-adrenoceptor agonists. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2008; 378:225–240. (Uma revisão abrangente que foca na busca por fármacos antiobesidade que atuam através dos receptores β_3 -adrenérgicos. Comentários úteis e compreensão sobre esse campo como um todo)

Astrup, A., Rossner, S., Van Gaal, L., Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009; 374:1606–1616. [NN8022-1807].

Di Marzo, V., Matias, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosci.* 2005; 8:585–589. (Uma discussão do suposto papel dos endocanabinoides nesse mecanismo fisiológico complexo; também avalia as aplicações terapêuticas que estão surgindo nessa área)

Fong, T. M. Development of anti-obesity agents: drugs that target neuropeptide and neurotransmitter systems. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008; 17:321–325. (Fala sobre os fármacos em estágio avançado do desenvolvimento que têm como alvo as vias regulatórias neuropeptídicas discutidas neste capítulo)

Halford, J. C. Obesity drugs in clinical development. *Curr. Opin. Invest. Drugs.* 2006; 7:312–318.

Kaplan, L. M. Pharmacological therapies for obesity. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2005; 34:91–104.

Vetter, M. L., Faulconbridge, L. F., Webb, V. L., Wadden, T. A. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6:578–588. (Esta avaliação salienta a importância de mudanças de estilo de vida em combinação com a terapia medicamentosa para combater a obesidade)

West, D. B., Fey, D., Woods, S. C. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am. J. Physiol.* 1984; 246:R776–R787.

Livros

Wilding J.P.H., Parnham M.J., Bruinvels J., eds. Milestones in drug therapy. Basle: Birkhäuser, 2008. (Este livro cobre uma grande variedade de tópicos associados à obesidade e ao seu tratamento. Os contribuidores são especialistas nesse campo)

Recursos úteis na web

<www.who.int>(Web page da OMS que traz dados sobre a prevalência da “globesidade” e sua distribuição pelo mundo; clique no link “Health Topics” e navegue até “Obesity” na lista alfabética de tópicos, para obter mais informações)

¹“Pessoas que são naturalmente muito gordas podem morrer mais cedo que aquelas que são mais magras”, observou Hipócrates.

²A palavra é derivada do grego *leptos*, que significa magro.

³A linguagem pode ser confusa. “Fome”, obviamente, refere-se à vontade de comer. “Satisfação” é a sensação de que você comeu o suficiente durante uma refeição. “Saciedade” refere-se à sensação, depois de uma refeição, de que ainda não necessita de outra.

⁴Assim denominados pois a administração de cocaína ou anfetamina estimula a transcrição desse gene. Sua expressão no hipotálamo está relacionada com o estado nutricional implicado no controle do apetite. Seu receptor não é conhecido, mas, provavelmente, modula a ação do NPY e da leptina.

⁵Esse feito é responsável pela “larica” (aumento voraz do apetite), um dos efeitos adversos comuns de fumar *cannabis*.

⁶Até o tipo de flora intestinal vem sendo minuciosamente estudado como potencial fator determinante da obesidade. A noção de que isso poderia ser suplementado com “probióticos” para modificar o risco tem atraído atenção. *Holy shit!* foi o título de um artigo de uma revista sobre o assunto (*The Economist*, 12 de novembro de 2009).

⁷Tal como o apresentador Bynum disse: “nasce um trouxa a cada minuto ... e nasce um para acabar com ele” ... tiroxina (para aumentar a taxa metabólica, [Cap. 34](#)), ingerir parasitas (os vermes intestinais competem pela comida ingerida), anfetaminas ([Cap. 58](#)), fármacos que causam má absorção (consequentemente, escapando gordura pelo reto (ver adiante neste capítulo) ... é sério mesmo!

⁸Foi reportado que o DNP era administrado aos soldados russos, durante a Segunda Guerra Mundial, para os manterem quentes.

A hipófise e o córtex suprarrenal

Considerações gerais

A hipófise e o córtex da glândula suprarrenal liberam hormônios que regulam o equilíbrio de sal e água, o dispêndio de energia, o crescimento, o comportamento sexual, a função imunológica e muitos outros mecanismos vitais. O comandante-chefe desse impressionante exercício logístico é o hipotálamo, e a unidade funcional é conhecida como eixo *hipotálamo-hipófise-adrenal* (na sigla em inglês, *HPA*). Na primeira parte deste capítulo, examinamos o controle da função hipofisária por hormônios hipotalâmicos e revemos os papéis fisiológicos e usos clínicos dos hormônios da hipófise anterior e posterior. A segunda parte do capítulo concentra-se nos hormônios da suprarrenal e, em particular, no efeito anti-inflamatório dos glicocorticoides. Este capítulo deve ser lido em conjunto com as seções relevantes dos [Capítulos 3](#) e [26](#).

A glândula hipófise

A hipófise é composta de três estruturas diferentes, formadas a partir de dois precursores embriológicos distintos ([Fig. 33.1](#)). A *adeno-hipófise* e o *lobo intermediário* são derivados da endoderme da cavidade bucal, enquanto a *neuro-hipófise* deriva da ectoderme neural. Os lobos anterior e posterior recebem aferências neuronais independentes a partir do hipotálamo, com o qual têm íntima relação funcional.

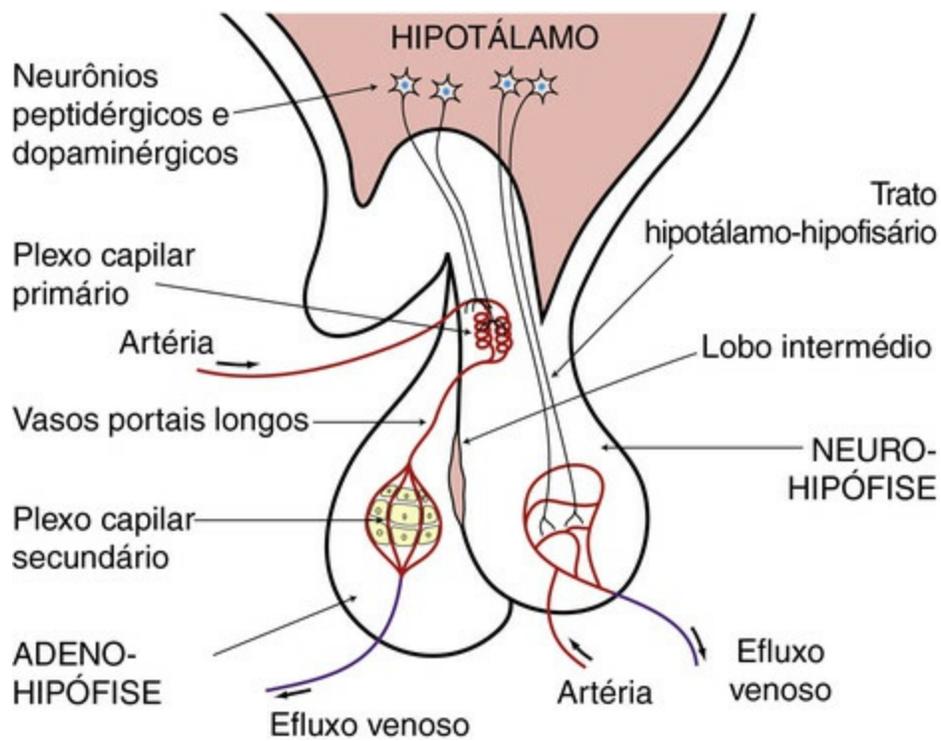


FIG. 33.1 Diagrama esquemático das relações vasculares e neuronais entre o hipotálamo, a neuro-hipófise e a adeno-hipófise.

Os principais vasos portais da adeno-hipófise ficam no pedículo hipofisário e originam-se do plexo primário no hipotálamo, mas alguns (os vasos portais curtos) originam-se no leito vascular da neuro-hipófise (não mostrado).

Glândula hipofisária anterior

A *adeno-hipófise* secreta vários hormônios cruciais para a função fisiológica normal. Nesse tecido, há células especializadas, tais como *corticotrofos*, *lactotrofos* (*mamotrofos*), *somatotrofos*, *tireotrofos* e *gonadotrofos*, que secretam hormônios que regulam diferentes órgãos endócrinos do corpo ([Tabela 33.1](#)). Entremeados nestas, existem outros tipos celulares, incluindo as células *foliculoestreladas*, que têm influência nutricional e regulatória sobre células endócrinas secretoras de hormônios.

Tabela 33.1**Hormônios secretados pelo hipotálamo e pela adeno-hipófise e fármacos relacionados**

Fator/hormônio hipotalâmico	Efeito na adeno-hipófise	Principais efeitos de hormônio da adeno-hipófise
Fator de liberação de corticotrofina (CRF)	Liberação do hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina, ACTH) <i>Análogo: tetracosactina</i>	Estimula a secreção dos hormônios do córtex da suprarrenal (principalmente glicocorticoides); mantém a integridade do córtex da suprarrenal
Hormônio de liberação de tireotrofina (TRH) <i>Análogo: protirrelina</i>	Liberação do hormônio estimulante da tireoide (TSH; tireotrofina)	Estimula a síntese e secreção dos hormônios da tireoide; mantém a integridade da glândula tireoide
Fator de liberação do hormônio do crescimento (GHRF, somatorrelina) <i>Análogo: semorrelina</i>	Liberação do hormônio do crescimento (GH; somatotrofina) <i>Análogo: somatropina</i>	Regula o crescimento, em parte diretamente e em parte por induzir a liberação de somatomedinas pelo fígado ou outros tecidos; aumenta a síntese proteica, aumenta a glicemia, estimula a lipólise
Fator de inibição da liberação de hormônio do crescimento (somatostatina) <i>Análogos: octreotida, lanreotida</i>	Inibe a liberação do hormônio do crescimento	Previne os efeitos acima assim como a liberação de TSH
Hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH, ou hormônio luteinizante) <i>Análogos: "análogos da gonadorrelina" – buserelina, goserrelina, leuprorrelina, nafarrelina, triptorrelina</i>	Liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH; ver Cap. 35)	Estimula o crescimento do óvulo e do folículo de Graaf (na mulher) e a gametogênese (no homem); junto com o LH, estimula a secreção de estrógeno ao longo do ciclo menstrual e de progesterona na segunda metade do ciclo
	Liberação do hormônio luteinizante (LH) ou hormônio estimulante das células intersticiais (Cap. 35)	Estimula a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo; junto com o FSH, estimula a secreção de estrógeno e progesterona no ciclo menstrual; no homem, regula a secreção de testosterona
Fator de liberação de prolactina (PRF)	Liberação da prolactina	Previne os efeitos descritos acima
Fator inibidor da liberação de prolactina (provavelmente dopamina)	Inibe a liberação da prolactina	Junto com outros hormônios, a prolactina promove o desenvolvimento do tecido mamário durante a gravidez; estimula a produção de leite no período pós-parto
Fator de liberação do hormônio melanócito-estimulante (MSH)	Liberação de α -, β - e γ -MSH	Promove a formação de melanina, o que leva ao escurecimento da pele; o MSH é anti-inflamatório e ajuda a regular o apetite/a alimentação
Fator inibidor da liberação de MSH	Inibe a liberação de α -, β - e γ -MSH	Previne os efeitos descritos acima

A secreção da adeno-hipófise é amplamente regulada através da liberação de “fatores” pelo hipotálamo – hormônios locais efetores – que chegam à hipófise através da corrente sanguínea.¹ O suprimento sanguíneo que chega ao hipotálamo divide-se para formar uma rede de capilares, o plexo primário, que escoam para os *vasos portais* hipofisários. Estes passam pelo pedículo da hipófise para suprir um plexo secundário de capilares na adeno-hipófise. Neurônios peptidérgicos no hipotálamo secretam vários hormônios

liberadores ou inibitórios diretamente nos capilares do plexo capilar primário (Tabela 33.1 e Fig. 33.1). A maioria destes regula a secreção de hormônios do lobo anterior, embora os hormônios melanócito-estimulantes (MSHs do inglês, *melanocyte-stimulating hormones*) sejam secretados principalmente a partir do lobo intermediário.

Vias de retroalimentação (*feedback*) negativa entre os hormônios do hipotálamo, a adeno-hipófise e as glândulas endócrinas periféricas regulam a liberação de hormônios estimuladores. Em vias *longas de retroalimentação negativa*, os hormônios secretados pelas glândulas periféricas exercem ações regulatórias, tanto no hipotálamo quanto na adeno-hipófise. Os hormônios da adeno-hipófise que atuam diretamente no hipotálamo constituem a *via curta de retroalimentação negativa*.

Os neurônios peptidérgicos do hipotálamo são influenciados por outros centros do sistema nervoso central (SNC), mediados por vias neurais que liberam dopamina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e peptídeos opioides (que são particularmente abundantes no hipotálamo; ver Cap. 15). O controle hipotalâmico da adeno-hipófise também é exercido através da *via dopaminérgica túbero-hipofisária* (Cap. 39), cujos neurônios ficam justapostos ao plexo primário de capilares. A dopamina secretada diretamente na circulação portal hipofisária chega à adeno-hipófise através do sangue.

Hormônios hipotalâmicos

A secreção dos hormônios da adeno-hipófise é, portanto, primariamente regulada pelos fatores originados no hipotálamo. Os mais significativos são descritos em mais detalhes adiante. A somatostatina e o hormônio liberador de gonadotrofina são usados terapêuticamente, o restante é utilizado principalmente em testes de diagnóstico ou como ferramentas de pesquisa. Alguns desses fatores também funcionam como neurotransmissores ou neuromoduladores em outros locais do SNC (Cap. 39).

Somatostatina

A somatostatina é um peptídeo de 14 resíduos de aminoácidos. Ela inibe a liberação do hormônio de crescimento e do hormônio estimulador da tireoide (TSH, tireotrofina) da adeno-hipófise (Fig. 33.2), além da liberação de insulina e glucagon pelo pâncreas; ela também diminui a liberação da maioria dos hormônios gastrointestinais e reduz a secreção gástrica de ácido e a secreção pancreática.

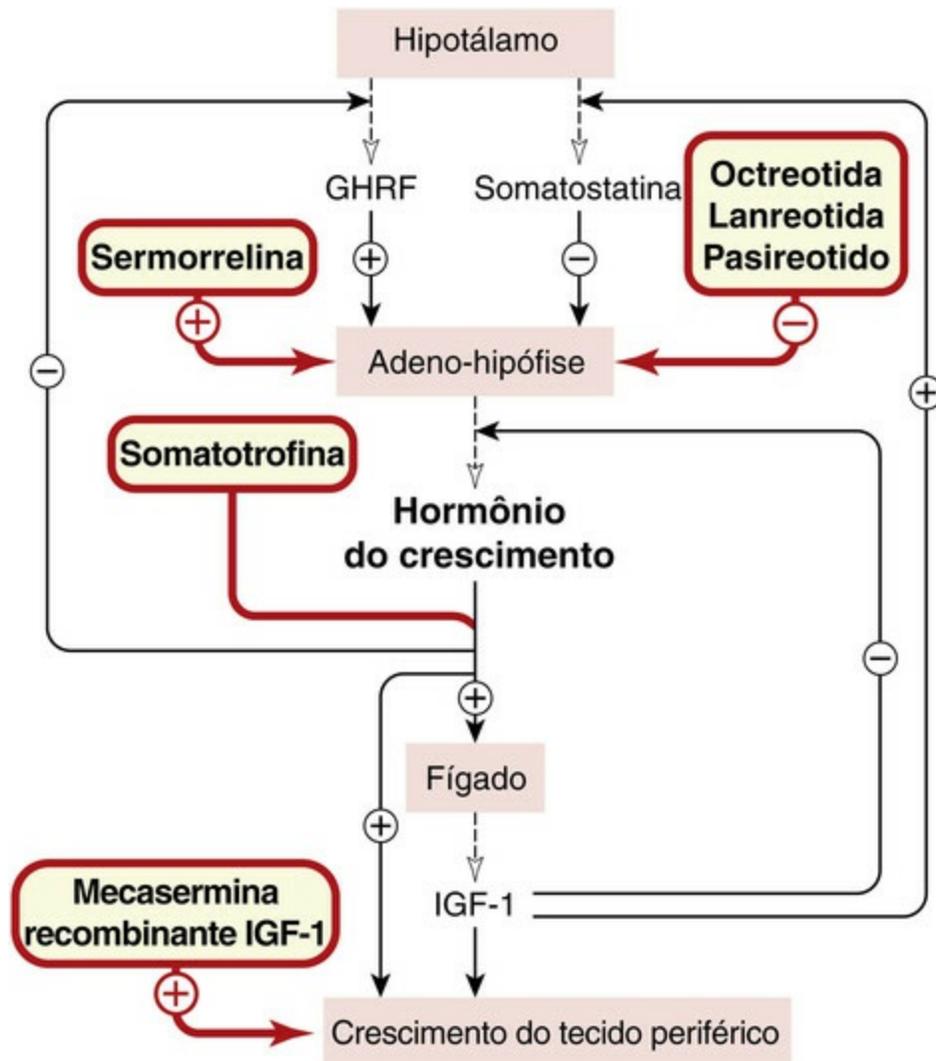


FIG. 33.2 Controle da secreção do hormônio do crescimento e suas ações. Os fármacos são mostrados em caixas amarelas. GHRF, fator de liberação do hormônio do crescimento; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina-1.

A **octreotida** é um análogo da somatostatina de ação prolongada. É utilizada para o tratamento de *carcinoides* e outros tumores secretores de hormônios (Cap. 15). Também tem um papel no tratamento da *acromegalia* (condição em que há excesso de secreção de hormônio do crescimento no adulto). Também causa a constrição dos vasos sanguíneos esplâncnicos e é utilizada para o tratamento de *varizes orofaríngeas*. Geralmente, a octreotida é administrada por via subcutânea. O pico da ação ocorre em 2 horas, e o efeito supressor permanece por 8 horas.

Os efeitos adversos incluem dor no local da injeção e alterações gastrointestinais. Também há relatos de cálculos biliares e hiperglicemia pós-prandial, e, em poucos casos, ocorreu hepatite aguda.

A **lanreotida** e o **pasireotido** têm efeitos semelhantes. A lanreotida também é usada no tratamento de tumores tireoidianos, enquanto o pasireotido, um análogo particularmente potente, é usado no tratamento da *síndrome de Cushing* quando a cirurgia for inapropriada ou ineficaz.

Hormônio liberador de gonadotrofinas

O hormônio liberador de gonadotrofinas (ou hormônio luteinizante) é um decapeptídeo

que estimula a liberação do *hormônio foliculoestimulante* e do *hormônio luteinizante* dos gonadotrofos. A **gonadorrelina**² e os seus análogos (**buserelina**, **goserrelina**, **leuprorrelina**, **nafarrenila** e **triptorrelina**) são usados principalmente no tratamento da infertilidade e de alguns tumores dependentes de hormônios (Cap. 35).

Fator de liberação do hormônio do crescimento (somatorrelina)

O fator de liberação do hormônio do crescimento (GHRF, do inglês, *growth hormone-releasing factor*) é um peptídeo com 44 resíduos de aminoácidos. A principal ação do GHRF está resumida na [Figura 33.2](#). Um análogo, a **sermorrelina**, pode ser utilizado como teste diagnóstico para secreção de hormônio do crescimento. Quando administrado por via intravenosa, subcutânea ou intranasal, ocasiona secreção do hormônio do crescimento em minutos e concentrações máximas em 1 hora. A ação é seletiva para os somatotrofos na adeno-hipófise, e nenhum outro hormônio da hipófise é afetado. Efeitos adversos são raros.

Hormônio liberador de tirotrófina

O hormônio hipotalâmico liberador da tireotrofina (TRH) induz a liberação de TSH tireotrófico.

▼ A protirrelina é um TRH sintético usado no diagnóstico de alterações da tireoide (Cap. 34). Quando administrada por via intravenosa em indivíduos normais, ela causa aumento na concentração plasmática de TSH, mas em pacientes com *hipertireoidismo* a resposta é diminuída porque a concentração de tiroxina elevada no sangue causa efeito de retroalimentação negativa na adeno-hipófise. No *hipotireoidismo* ocorre o oposto, pois há defeito intrínseco na tireoide em si. O seu uso foi recentemente descontinuado no Reino Unido.

Fator de liberação da corticotrofina

O fator liberador de corticotrofina (CRF, do inglês, *corticotrophin-releasing factor*) é um peptídeo que estimula a liberação do **hormônio adrenocorticotrófico** (ACTH, corticotrofina) e de β -endorfina dos corticotrofos, na hipófise anterior. O CRF age em sinergia com o *hormônio antidiurético* (ADH; arginina-vasopressina), e tanto sua ação como sua liberação são inibidas pelos *glicocorticoides* (Fig. 33.4). Preparações sintéticas são usadas para testar a capacidade da hipófise em secretar ACTH e para avaliar se a deficiência de ACTH é causada por defeito na hipófise ou no hipotálamo. Também são usadas para avaliar a função hipotalâmico-hipofisária após o tratamento da síndrome de Cushing (Fig. 33.7).

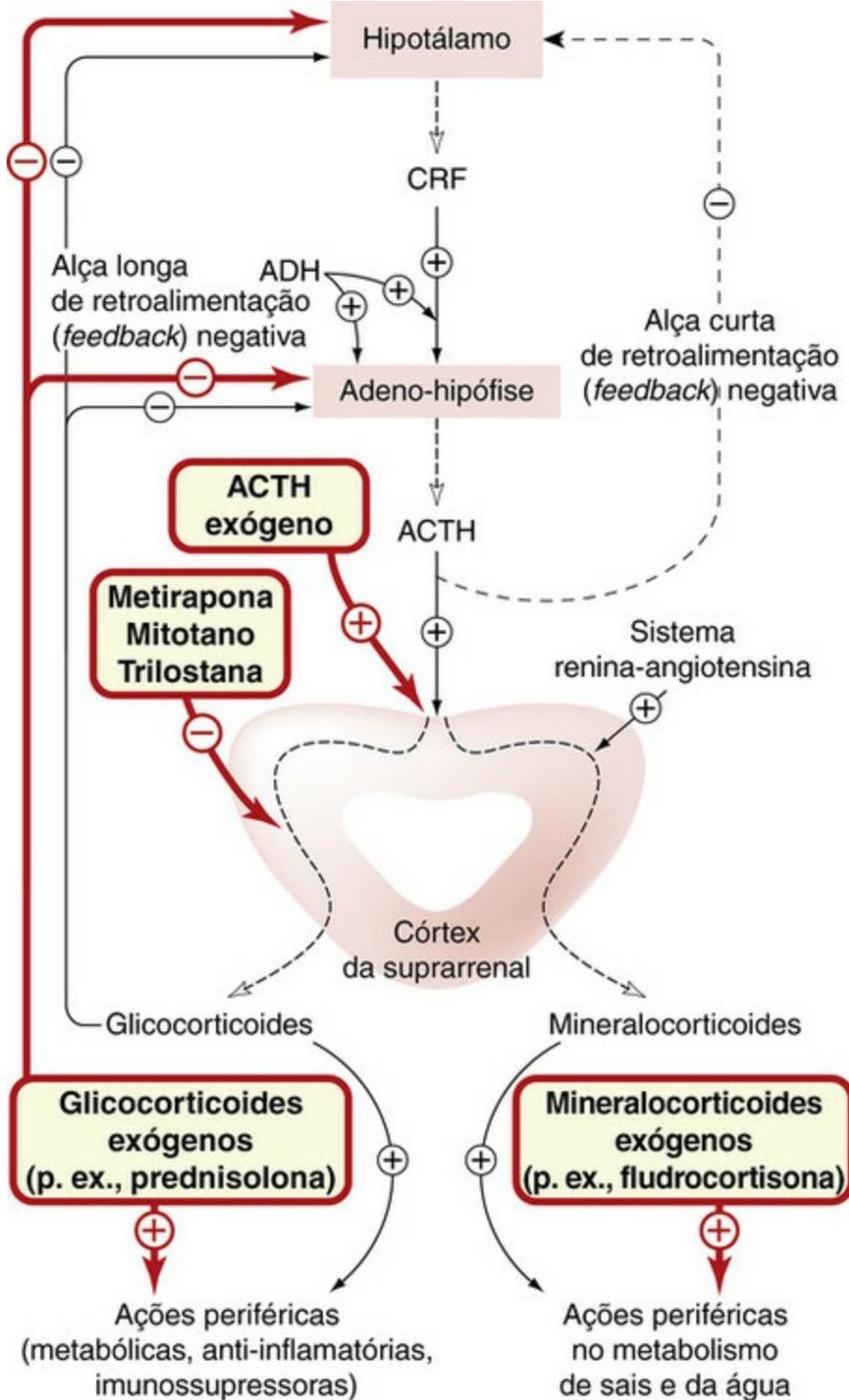


FIG. 33.4 Regulação da síntese e secreção dos corticosteroides da suprarrenal. A alça longa de retroalimentação (*feedback*) negativa é mais importante que a alça curta (linhas tracejadas). O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina) tem apenas efeito mínimo na produção de mineralocorticoides. Os fármacos são mostrados em quadros amarelos. ADH, hormônio antidiurético (vasopressina); CRF, fator de liberação de corticotrofina.

Euforia (embora, às vezes, ocorram depressão, sintomas psicóticos ou labilidade emocional)

Corcova de búfalo

(Hipertensão)

Adelgaçamento da pele

Braços e pernas finos: atrofia muscular

E ainda:

Osteoporose

Tendência à hiperglicemia

Balanço nitrogenado negativo

Aumento do apetite

Aumento da suscetibilidade a infecções

Obesidade

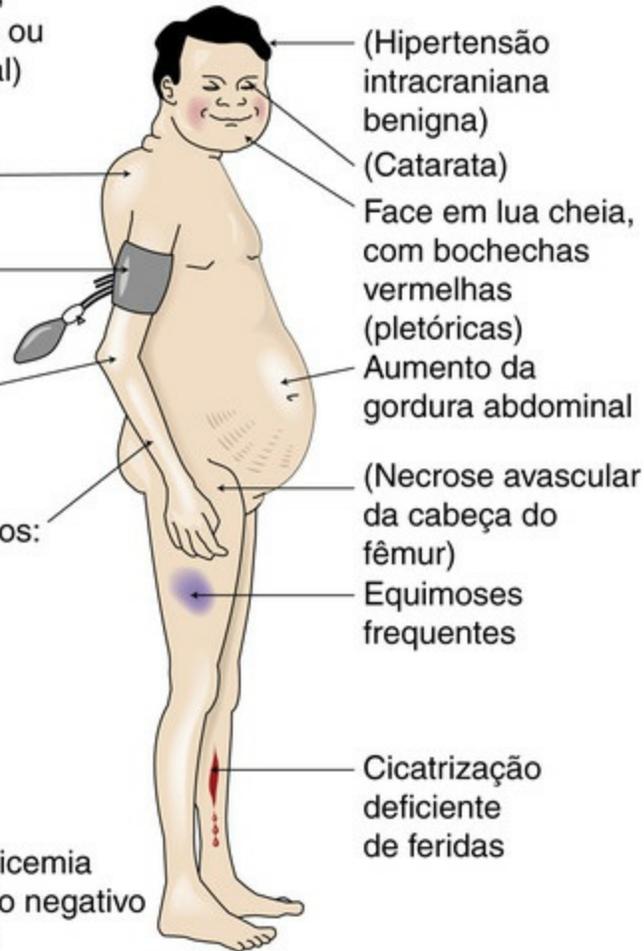


FIG. 33.7 Síndrome de Cushing.

Síndrome provocada pela exposição excessiva a glicocorticoides. Pode ser causada por doenças (p. ex., um tumor secretor de hormônio adrenocorticotrófico) ou por administração prolongada de fármacos glicocorticoides (Cushing iatrogênico). Os efeitos indicados em *itálico* são particularmente comuns. Os efeitos menos frequentes, relacionados com a dose e duração do tratamento, são mostrados entre parênteses. (Adaptado de [Baxter y Rousseau, 1979.](#))

Hormônios da adeno-hipófise

Os principais hormônios da adeno-hipófise estão assinalados na [Tabela 33.1](#). As gonadotrofinas são avaliadas no [Capítulo 35](#), e o TSH, no [Capítulo 34](#). As ações dos restantes estão resumidas adiante.

Hormônio do crescimento (Somatotrofina)

O hormônio do crescimento é secretado pelos somatotrofos e é o hormônio hipofisário mais abundante. Sua secreção é elevada no recém-nascido, diminuindo aos 4 anos a um nível intermediário, que é mantido até depois da puberdade, após a qual existe declínio. O hormônio do crescimento recombinante humano, a **somatropina**, está disponível para o tratamento de defeitos de crescimento e outros problemas de desenvolvimento.

Regulação da secreção

A secreção do hormônio do crescimento é regulada pela ação do GHRF hipotalâmico e modulada pela somatostatina, como descrito anteriormente e esquematizado na [Figura 33.2](#). Um outro peptídeo estimulante da liberação de hormônio do crescimento (“grelina”) é liberado pelo estômago e pâncreas e está implicado no controle do apetite e do peso corporal ([Cap. 32](#)). Um dos mediadores da ação do hormônio do crescimento, o *fator de crescimento semelhante à insulina* (IGF, do inglês, *insulin-like growth factor*)-1, que é liberado pelo fígado, tem efeito inibitório sobre a secreção de hormônio do crescimento, estimulando a liberação de somatostatina do hipotálamo.

Assim como a secreção de outros hormônios da adeno-hipófise, a liberação do hormônio do crescimento é pulsátil, e sua concentração plasmática pode variar em 10 a 100 vezes. Essa oscilação ocorre repetidamente durante o dia e a noite, e reflete a dinâmica do controle hipotalâmico. O sono profundo é um estímulo potente da secreção de hormônio do crescimento, particularmente em crianças.

Efeitos

O principal efeito do hormônio do crescimento (e de seus análogos) é estimular o crescimento normal. Para isso, ele age em conjunto com outros hormônios secretados pela tireoide, pelas gônadas e pelo córtex da suprarrenal. Estimula a produção hepática dos IGFs – também chamados de *somatomedinas* –, que medeiam a maioria de suas ações anabólicas. O IGF-1 (o principal mediador) medeia muitos desses efeitos anabólicos e estimula a captação de aminoácidos e a síntese proteica no músculo esquelético e nas cartilagens das epífises dos ossos longos, influenciando, dessa forma, o crescimento ósseo. Os receptores de IGF-1 existem em vários outros tipos celulares, incluindo hepatócitos e adipócitos.

Alterações da produção e uso clínico

A deficiência do hormônio do crescimento (ou a falência da sua ação) resulta em *nanismo hipofisário*. Nessa condição, que pode resultar da falta de GHRF ou da falha de produção ou ação de IGF, as proporções normais do corpo são mantidas. O hormônio do crescimento é usado terapêuticamente nesses pacientes (geralmente crianças) e nos que sofrem de baixa estatura associada à alteração cromossômica conhecida como *síndrome de Turner*. Também pode ser usado para corrigir baixa estatura causada por insuficiência renal crônica em crianças.

Os seres humanos não são sensíveis ao hormônio do crescimento de outras espécies, portanto, deve-se utilizar clinicamente o hormônio do crescimento humano (hGH). No passado, o hormônio era obtido de cadáveres humanos, mas isso levou à disseminação da *doença de Creutzfeldt-Jacob*, uma alteração neurodegenerativa mediada por um príon ([Cap. 40](#)). Atualmente, o hGH é obtido através da tecnologia de DNA recombinante (somatropina), o que evita esse risco. Pode-se alcançar crescimento linear satisfatório pela administração de somatropina por via subcutânea, seis a sete vezes por semana; o tratamento é mais bem-sucedido se iniciado precocemente.

O hGH também é utilizado ilicitamente por atletas ([Cap. 58](#)) para aumentar a massa muscular. Doses elevadas apresentam sérios efeitos adversos, causando crescimento

ósseo anômalo e cardiomegalia. Também foi testado como modo de combater as alterações corporais na senescência; os testes clínicos mostraram aumento da massa corporal, porém nenhuma melhora funcional.

O IGF-1 recombinante humano (**mecasermina**) também está disponível para o tratamento da deficiência de crescimento em crianças que não têm quantidades adequadas desse hormônio.

A produção excessiva de hormônio do crescimento em crianças resulta no *gigantismo*. A produção excessiva em adultos, que geralmente é resultado de tumor hipofisário benigno, resulta em acromegalia, patologia em que há aumento principalmente da mandíbula, das mãos e dos pés. O agonista de dopamina **bromocriptina** e a octreotida podem melhorar essa condição. Outro agente útil é o **pegvisomanto**, um análogo modificado do hormônio do crescimento preparado através da tecnologia recombinante, um antagonista altamente seletivo das ações do hormônio do crescimento.

Prolactina

A prolactina é secretada na adeno-hipófise por células do tipo lactotrofos (mamotrofos). São abundantes na glândula e aumentam em número durante a gravidez, provavelmente pela influência dos estrógenos.

Regulação da secreção

A secreção da prolactina está sob controle inibitório tônico da dopamina (atuando nos receptores D₂ dos lactotrofos) liberada pelo hipotálamo (Fig. 33.3 e Tabela 33.1). O principal estímulo para a liberação é a sucção; em ratos, o odor e os sons emitidos pelos filhotes famintos também são desencadeantes eficazes. Os reflexos neurais da mama podem estimular a secreção pelo hipotálamo do(s) fator(es) liberador(es) de prolactina, como o TRH e a **ocitocina**. Os estrógenos aumentam tanto a secreção de prolactina quanto a proliferação de lactotrofos, através da liberação do neuropeptídeo *galanina* por um subgrupo de lactotrofos. Antagonistas de dopamina (usados principalmente como fármacos antipsicóticos; ver Cap. 46) são estimulantes potentes da liberação de prolactina, enquanto agonistas como a **bromocriptina** (Caps. 39 e 46) suprimem a liberação de prolactina. A bromocriptina também é usada na doença de Parkinson (Cap. 40).

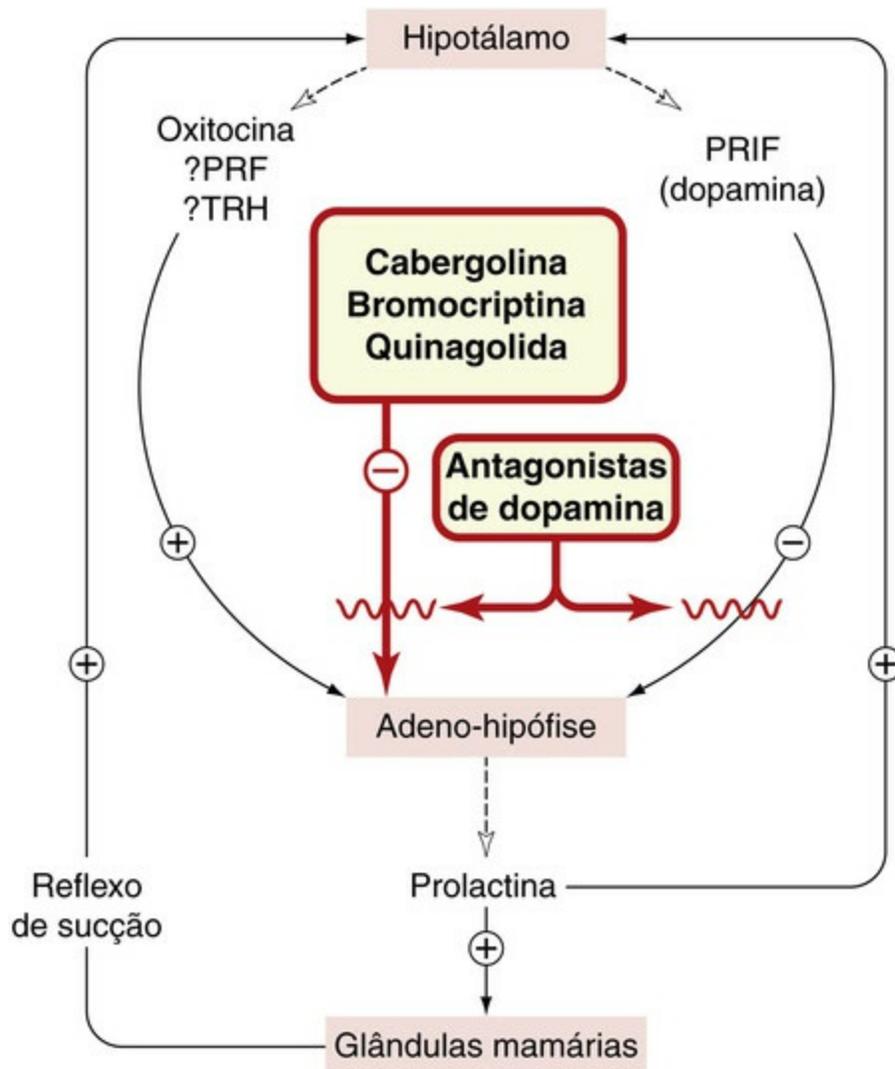


FIG. 33.3 Controle da secreção de prolactina.

Os fármacos são mostrados em quadros amarelos. PRF, fator de liberação de prolactina; PRIF, fator inibidor da liberação de prolactina; TRH, hormônio de liberação de tireotrofina.

Efeitos

O receptor da prolactina é um receptor de um único domínio transmembrana, relacionado com os receptores de citocinas. São conhecidas diversas isoformas e variantes de *splice* diferentes. Esses receptores não são encontrados apenas na glândula mamária, mas estão distribuídos amplamente pelo organismo, incluindo no cérebro, nos ovários, no coração, nos pulmões e no sistema imune. A principal função da prolactina nas mulheres é o controle da produção de leite. No parto, a concentração de prolactina aumenta e a lactação é iniciada. A manutenção da lactação depende da sucção (ver adiante), que causa um aumento dos níveis de hormônio no sangue de 10 a 100 vezes, em 30 minutos.

Juntamente com outros hormônios, a prolactina é responsável pela proliferação e diferenciação do tecido mamário durante a gravidez. Ela também inibe a liberação de gonadotrofinas e/ou a resposta dos ovários a esses hormônios tróficos. Essa é uma das razões pelas quais a ovulação, em geral, não ocorre durante a amamentação, e acredita-se que este seja um mecanismo contraceptivo natural.

▼ De acordo com uma hipótese bastante tentadora, a elevada concentração de prolactina no período pós-parto reflete sua função biológica como hormônio “parental”. Certamente, o ato de cuidar da ninhada e a atividade de construção de ninhos podem ser induzidos em aves, camundongos e coelhos, após injeção de prolactina. A prolactina também exerce outras ações aparentemente não relacionadas, incluindo o estímulo à mitogênese em linfócitos. Há evidências de que isso possa exercer um papel na regulação de respostas imunológicas.

Modificação da secreção de prolactina

A prolactina não é usada clinicamente. A bromocriptina, um agonista dos receptores de dopamina, é usada para reduzir a secreção excessiva de prolactina (*hiperprolactinemia*). Ela é bem absorvida por via oral, e as concentrações máximas ocorrem após 2 horas. As reações adversas incluem náusea e vômitos. Também podem ocorrer tontura, constipação e hipotensão postural. A **carbergolina** e a **quinagolida** são semelhantes.

Hormônio adrenocorticotrófico

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina) é o hormônio adeno-hipofisário que controla a síntese e liberação dos glicocorticoides do córtex da suprarrenal ([Tabela 33.1](#)). É um peptídeo de 39 resíduos, derivado do precursor *pró-opiomelanocortina* pelo processamento proteolítico (POMC, da sigla em inglês para *pro-opiomelancortin*) sequencial. A falha na ação do ACTH, devido a defeitos no seu receptor ou nas vias de sinalização intracelular, pode levar à deficiência grave de glicocorticoide ([Chan et al., 2008](#)). Detalhes da regulação da secreção de ACTH são mostrados na [Figura 33.4](#).



Usos clínicos da bromocriptina

- Impedir a lactação.
- Tratar a galactorreia (*i.e.*, lactação não puerperal em ambos os sexos), resultante da secreção em excesso de prolactina.
- Tratar tumores hipofisários secretores de prolactina (prolactinomas).
- No tratamento da doença de Parkinson ([Cap. 40](#)) e da acromegalia.

▼ Esse hormônio desempenha (junto com a cortisona) papel importante na história do tratamento da inflamação (ver o trabalho de Hench *et al.*, na década de 1940), pois se observou, pela primeira vez, que ambas as substâncias tinham efeitos anti-inflamatórios em pacientes com doença reumática. Pensou-se que o efeito do ACTH era secundário ao estímulo do córtex da suprarrenal, mas, curiosamente, o hormônio também tem ações anti-inflamatórias por si só, através da ativação de receptores macrofágicos (melanocortina) MC3 ([Getting et al., 2002](#)).

Atualmente, o hormônio adrenocorticotrófico em si não é usado com frequência em tratamentos, pois seu efeito é menos previsível que o dos corticosteroides e pode levar à formação de anticorpos. A **tetracosactida (tetracosactrina)**, um polipeptídeo sintético que consiste nos primeiros 24 resíduos N-terminais do ACTH humano, tem as mesmas desvantagens, mas é usada amplamente, hoje em dia, no lugar do ACTH, para avaliar a competência do córtex da suprarrenal.

A concentração de ACTH no sangue é reduzida pelos glicocorticoides, o que consiste na base do *teste de supressão por dexametasona*.

Efeitos

Agindo através dos receptores MC_2 , a tetracosactina e o ACTH têm duas ações no córtex da suprarrenal:

- Estímulo da síntese e liberação de glicocorticoides. Essa ação ocorre em minutos após a injeção, e as ações biológicas consequentes são as dos esteroides liberados.
- Ação trófica nas células do córtex da suprarrenal e regulação dos níveis de enzimas esteroidogênicas mitocondriais. A perda desse efeito é responsável pela atrofia da suprarrenal resultante da administração crônica de glicocorticoides, o que suprime a secreção de ACTH.

O principal uso da tetracosactina é no diagnóstico de insuficiência do córtex da suprarrenal. O fármaco é injetado por via intramuscular ou intravenosa, e a concentração de hidrocortisona é medida no plasma por radioimunoensaio.

Hormônio melanócito-estimulante (MSH)

Os peptídeos α , β e γ -MSH são hormônios peptídicos com semelhança estrutural ao ACTH e derivavam do mesmo precursor. Em conjunto, esses peptídeos são denominados *melanocortinas*, pois sua primeira ação reconhecida foi o estímulo à produção de melanina pelas células especializadas da pele, chamadas de *melanócitos*. Dessa forma, eles têm papel importante na determinação da coloração do cabelo, da pele e na reação à luz ultravioleta.

O hormônio melanócito-estimulante age nos receptores de melanocortina, dos quais cinco (MC_{1-5}) foram clonados. Estes são receptores acoplados à proteína G (GPCRs, do inglês, *G protein-coupled receptors*) e responsáveis por ativar a síntese de AMPc. A formação de melanina é controlada pelo receptor MC_1 . O excesso de produção de α -MSH pode provocar proliferação anômala de melanócitos, predispondo à ocorrência de melanoma.

▼ As melanocortinas exibem vários outros efeitos biológicos. Por exemplo, o α -MSH inibe a liberação de interleucina (IL)- 1β e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , reduz a infiltração neutrofílica e exibe atividade anti-inflamatória e antipirética. Os níveis de α -MSH são elevados no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide. Os receptores MC_1 e MC_3 medeiam o efeito imunomodulador do MSH. Vêm sendo pesquisados agonistas desses receptores que possam ter potencial anti-inflamatório. A

injeção central de α -MSH também causa alterações no comportamento animal, como intensificação do preparo para a atividade sexual e aumento da própria atividade sexual, além de redução da procura por alimento, através de suas ações nos receptores MC_4 . Por isso, os agonistas MC_4 estão sob investigação como tratamento potencial para a obesidade e impotência erétil.

A injeção intracerebroventricular ou intravenosa de γ -MSH aumenta a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo cerebral. Esses efeitos, provavelmente, são mediados pelo receptor MC_4 .

Dois ligantes que ocorrem naturalmente para os receptores de melanocortina (*peptídeo agouti-sinalizador* e *peptídeo agouti-relacionado*, juntos denominados *agouti*) foram descobertos em tecidos humanos. São proteínas que, competitivamente, antagonizam o efeito de MSH nos receptores de melanocortina.



A adeno-hipófise e hipotálamos

- A adeno-hipófise secreta hormônios que regulam:
 - a liberação de *glicocorticoides* do córtex da suprarrenal;
 - a liberação de *hormônios da tireoide*;
 - a liberação de hormônios sexuais: a *ovulação* na mulher e a *espermatogênese* no homem;
 - *crescimento*;
 - a estrutura e função da *glândula mamária*.
- Cada hormônio da adeno-hipófise é regulado por um fator liberador hipotalâmico específico. Mecanismos de retroalimentação (*feedback*) governam a liberação desses fatores. As substâncias disponíveis para uso clínico incluem:
 - *fator de liberação do hormônio do crescimento* (**sermorrelina**) e análogos do hormônio do crescimento (**somatotrofina**);
 - *fator de liberação de tireotrofina* (**protirrelina**) e hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina; usada para testar a função da tireoide);
 - **octreotida** e **lanreotida**, análogos da **somatostatina**, que inibem a liberação de hormônio do crescimento;
 - *fator de liberação de corticotrofina*, usado como método diagnóstico;
 - *fator de liberação de gonadotrofina*, **gonadorrelina** e análogos. Usados para tratar infertilidade e alguns carcinomas.



Hormônio adrenocorticotrófico e esteroides da suprarrenal

- O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; **tetracosactrina**, **tetracosactídeo**) estimula a síntese e a liberação de glicocorticoides (p. ex., **hidrocortisona**) e também de alguns andrógenos, do córtex da suprarrenal.
- O fator liberador de corticotrofina (CRF) do hipotálamo regula a liberação de

ACTH e é regulado por fatores neurais e pelo efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa dos glicocorticoides plasmáticos.

- A liberação de mineralocorticoides (p. ex., aldosterona) do córtex da suprarrenal é controlada pelo sistema renina-angiotensina.

Glândula hipofisária posterior

A glândula hipofisária posterior (neuro-hipófise) consiste, em grande parte, em terminações de células nervosas que se localizam nos núcleos *supraóptico* e *paraventriculares* do hipotálamo. Seus axônios formam o *trato hipotalâmico-hipofisário*, e suas fibras se encerram em terminações nervosas dilatadas e em íntima conexão com capilares na neuro-hipófise (Fig. 33.1). Os peptídeos sintetizados nos núcleos hipotalâmicos descem por esses axônios e penetram na neuro-hipófise, onde são armazenados e, posteriormente, secretados para a corrente sanguínea.

Os dois principais hormônios da neuro-hipófise são a **ocitocina** (que contrai a musculatura lisa do útero; ver Cap. 35 para detalhes) e o ADH (também chamado de **vasopressina**; ver Caps. 22 e 29). Eles são nonapeptídeos cíclicos altamente homólogos. Foram sintetizados diversos análogos que variam em suas propriedades antidiuréticas, vasopressoras e ocitócicas (estimulante uterino).



Neuro-hipófise

- A neuro-hipófise secreta:
 - ocitocina (Cap. 35);
 - hormônio antidiurético (**vasopressina**), que age nos receptores V_2 no túbulo distal do rim, aumentando a reabsorção de água, e, em concentrações mais elevadas, nos receptores V_1 , causando vasoconstrição. Além disso, estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico.
- As substâncias disponíveis para uso clínico são a **vasopressina** e os análogos **desmopressina**, **felipressina** e **terlipressina**.



Usos clínicos do hormônio antidiurético (vasopressina) e análogos

- Diabetes insípido: **felipressina**, **desmopressina**.
- Tratamento inicial de *varizes esofágicas* com sangramento: **vasopressina**, **terlipressina**, **felipressina**. (A **octreotida** – um análogo da somatostatina – também é usada, mas a injeção direta de esclerosante por via endoscópica é o tratamento de escolha.)
- Profilaxia de sangramentos no caso de *hemofilia* (p. ex., antes de extração dentária): **vasopressina**, **desmopressina** (pelo aumento da concentração do fator VIII).

- A **felipressina** é usada como vasoconstritor com anestésicos locais ([Cap. 43](#)).
- A **desmopressina** é usada para o tratamento da *enurese* noturna persistente em crianças maiores e adultos.

Vasopressina

Regulação da secreção e papel fisiológico

A vasopressina liberada da neuro-hipófise tem papel crucial no controle do conteúdo de água do corpo através de sua ação nas células da porção distal do néfron e nos túbulos coletores do rim ([Cap. 29](#)). Os núcleos hipotalâmicos que controlam o balanço hídrico estão localizados próximo aos núcleos que sintetizam e secretam vasopressina.

Um dos principais estímulos para a liberação da vasopressina é o aumento da osmolaridade plasmática (que produz sensação de sede). A redução do volume sanguíneo circulante (*hipovolemia*) é outro estímulo, que, nesse caso, parte dos receptores do sistema cardiovascular ou da liberação de angiotensina. O diabetes insípido é uma condição em que grandes volumes de urina diluída são produzidos em razão da secreção de vasopressina reduzida ou ausente, ou da sensibilidade reduzida do rim ao hormônio.

Receptores da vasopressina

Existem três classes do receptor: V_{1A} , V_{1B} e V_2 . Todos são GPCRs. Os receptores V_2 estimulam a adenilil ciclase, que medeia as principais ações fisiológicas do ADH no rim, enquanto os receptores V_{1A} e V_{1B} estão associados ao sistema fosfolipase C/inositol trifosfato.

O receptor da ocitocina (receptor OT) também é um GPCR que sinaliza principalmente através da estimulação da fosfolipase C, mas tem uma ação secundária na adenilil ciclase. O ADH é um agonista parcial do OT, mas os seus efeitos estão limitados pela distribuição do receptor, que, como pode ser inferido da sua ação clássica no útero gravídico, é elevada no miométrio, no endométrio, na glândula mamária e nos ovários. As ações centrais da ocitocina (e do ADH) também atraíram atenção, pois estão aparentemente envolvidas na afinidade entre casais e em outras interações psicossociais.³

Ações

Ações no rim

A vasopressina liga-se aos receptores V_2 na membrana basolateral das células do túbulo distal e ductos coletores do néfron. Sua principal ação no ducto coletor é aumentar a taxa de inserção de canais de água (*aquaporinas*) na membrana luminal, aumentando, assim, a permeabilidade da membrana à água ([Cap. 29](#)). Além disso, ativa transportadores de ureia e aumenta transitoriamente a absorção de Na^+ , particularmente no túbulo distal.

Vários fármacos afetam a ação da vasopressina. Anti-inflamatórios não esteroidais e a **carbamazepina** aumentam os efeitos da vasopressina, enquanto o **lítio**, a **colchicina** e os **alcaloides da vinca** os diminuem. Os efeitos desses dois últimos agentes são secundários

à sua ação nos microtúbulos, a qual é necessária para o deslocamento dos canais de água. Os antagonistas **demeclociclina** e **tolvaptan** têm ação contrária à do ADH no receptor V_2 dos túbulos renais e podem ser usados para tratar pacientes com retenção de água associada à perda de sal urinário (e, portanto, *hiponatremia*), causada pela secreção excessiva de ADH. Essa *síndrome de secreção inapropriada de ADH* (“SSIADH”) está associada com malignidades nos pulmões ou outras, assim como com ferimentos na cabeça. Os antagonistas específicos dos receptores V_2 também estão sendo investigados para o tratamento da insuficiência cardíaca (Cap. 22).

Outras ações fora dos rins

O hormônio antidiurético provoca a contração da musculatura lisa, particularmente no sistema cardiovascular, através da atuação nos receptores V_{1A} (Cap. 22). A afinidade desses receptores pelo ADH é menor que a dos receptores V_2 , e os efeitos na musculatura lisa são observados apenas com doses maiores que aquelas que afetam os rins. O ADH também estimula a agregação plaquetária e a mobilização de fatores de coagulação. Quando liberado na “circulação portal” da hipófise, promove a liberação de ACTH da adeno-hipófise pela ação nos receptores V_{1B} (Fig. 33.4). Acredita-se que, no SNC, o ADH, como a ocitocina, tem um papel no comportamento emocional e social.

Aspectos farmacocinéticos

O ADH, assim como vários peptídeos análogos, é usado clinicamente no tratamento do diabetes insípido ou como vasoconstritor. Vários análogos foram desenvolvidos para: (a) aumentar a duração da ação e (b) inverter a potência entre os receptores V_1 e V_2 .

As principais substâncias usadas são:

- a própria vasopressina; curta duração de ação, baixa seletividade por receptores V_2 , administrada por via subcutânea, intramuscular ou por infusão intravenosa;
- a **desmopressina**; maior duração de ação, seletividade por receptores V_2 e, portanto, menor efeito pressórico, podendo ser administrada por diversas vias, inclusive como *spray* nasal;
- a **terlipressina**; maior duração de ação, ação vasopressora baixa mas prolongada, e propriedades antidiuréticas mínimas;
- a **felipressina**; um vasoconstritor cuja ação é de curta duração; o efeito vasoconstritor é usado junto com anestésicos locais, tais como **prilocaina**, para prolongar a ação anestésica (Cap. 43).

A vasopressina é rapidamente eliminada, com meia-vida plasmática inferior a 10 minutos e curta duração de ação. O metabolismo é realizado pelas peptidases teciduais, e 33% são eliminados pelo rim. A desmopressina é menos sujeita à degradação pelas peptidases, e sua meia-vida plasmática é de 75 minutos.

Efeitos adversos

Ocorrem poucos efeitos adversos, sendo a maioria de natureza cardiovascular, embora a vasopressina administrada por via intravenosa possa causar espasmo das artérias

coronárias, levando à angina, porém esse risco pode ser minimizado se os peptídeos antidiuréticos forem administrados por via intranasal.

O córtex da suprarrenal

A glândula suprarrenal é composta de duas partes: a *medula* interna, que secreta catecolaminas (Cap. 14), e o *córtex* externo, que secreta os esteroides da suprarrenal. O córtex é composto por três zonas concêntricas: a *zona glomerulosa* (camada mais externa), que produz os mineralocorticoides; a *zona fasciculada*, que produz os glicocorticoides; e a *zona reticular*, a mais interna, que produz precursores de androgénios. Os principais esteroides da suprarrenal são aqueles com atividade de glicocorticoides e mineralocorticoides.⁴ A secreção de androgénios (Cap. 35) pelo córtex não será considerada neste capítulo.

Os mineralocorticoides regulam o balanço hídrico e eletrolítico, e o principal hormônio endógeno é a *aldosterona*. Os glicocorticoides têm ações difusas no metabolismo intermediário, afetando o metabolismo de carboidratos e de proteínas, além de possuírem potente efeito regulatório sobre os mecanismos de defesa do organismo (Caps. 6 e 26). A suprarrenal secreta uma mistura de glicocorticoides; o principal hormônio nos seres humanos é a *hidrocortisona* (também chamada de *cortisol*, o que causa confusão) e, em roedores, é a *corticosterona*. As ações dos mineralocorticoides e dos glicocorticoides não são completamente separadas nos esteroides de ocorrência natural, sendo que alguns glicocorticoides têm efeitos significativos no balanço hidroeletrólítico. Na verdade, a hidrocortisona e a aldosterona têm ações iguais nos receptores de mineralocorticoides, mas, nos tecidos sensíveis a mineralocorticoides, como o rim, a ação da *11 β -hidroxiesteroide desidrogenase* converte a hidrocortisona em um metabólito inativo, a *cortisona*,⁵ dessa forma impedindo o tecido de responder à hidrocortisona.

Com exceção da *terapia de reposição*, os glicocorticoides são mais comumente usados graças às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras (Cap. 26). Nessas circunstâncias, todas as suas ações metabólicas e de outros tipos são consideradas como efeitos adversos. Foram desenvolvidos esteroides sintéticos nos quais, até certo ponto, foi possível separar as ações dos glicocorticoides das ações dos mineralocorticoides (Tabela 33.2), mas não foi possível separar completamente as ações anti-inflamatórias das outras ações dos glicocorticoides.

Tabela 33.2**Comparação dos principais agentes corticosteroides usados para tratamento sistêmico (usando a hidrocortisona como padrão)**

Composto	Potência relativa aproximada no uso clínico			Duração de ação após administração oral da dose ^b	Observações
	Afinidade relativa pelos receptores de glicocorticoides ^a	Anti-inflamatória	Retenção de sódio		
Hidrocortisona	1	1	1	Curta	Fármaco de escolha na terapia de reposição (cortisol)
Cortisona	Pró-fármaco	0,8	0,8	Curta	Baixo custo; inativa até ser convertida em hidrocortisona; não é usada como anti-inflamatório por ter efeitos mineralocorticoides
Deflazacorte	Pró-fármaco	3	?	Curta	Convertida em metabólito inativo pelas esterases plasmáticas Utilidade semelhante à da prednisolona
Prednisolona	2,2	4	0,8	Intermediária	Fármaco de escolha para efeitos anti-inflamatórios e imunossupressor sistêmicos
Prednisona	Pró-fármaco	4	0,8	Intermediária	Inativa até ser convertida em prednisolona
Metilprednisolona	11,9	5	Mínima	Intermediária	Anti-inflamatório e imunossupressor
Triancinolona	1,9	5	Nenhuma	Intermediária	Relativamente mais tóxica que as outras
Dexametasona	7,1	27	Mínima	Longa	Anti-inflamatório e imunossupressor, usada especialmente em situações em que a retenção hídrica precisa ser evitada (p. ex., edema cerebral); fármaco de escolha para supressão da produção do hormônio adrenocorticotrófico
Betametasona	5,4	27	Desprezível	Longa	Anti-inflamatório e imunossupressor, usada especialmente em situações em que a retenção hídrica precisa ser evitada
Fludrocortisona	3,5	15	150	Curta	Fármaco de escolha pelos efeitos mineralocorticoides
Aldosterona	0,38	Nenhuma	500	–	Mineralocorticoide endógeno

(Dados sobre afinidade relativa obtidos de [Baxter y Rousseau, 1979.](#))

^aInformações obtidas em células de pulmão fetal humano.

^bDuração de ação (meias-vidas em horas): curta, 8-12; intermediária, 12-36; longa, 36-72. Alguns fármacos são inativos até serem convertidos em compostos ativos *in vivo* e, portanto, apresentam afinidade desprezível pelo receptor de glicocorticoides.

▼ A glândula suprarrenal é essencial à vida, e animais que tiveram essa glândula retirada são capazes de sobreviver somente em condições rigorosamente controladas.

Em seres humanos, a deficiência na produção de corticosteroides, chamada *doença de Addison*, caracteriza-se por fraqueza muscular, pressão arterial baixa, depressão, anorexia, perda de peso e hipoglicemia. A doença de Addison pode ter etiologia autoimune ou pode resultar da destruição da glândula por condições inflamatórias crônicas, como tuberculose.

Quando os corticosteroides são produzidos em excesso, o quadro clínico depende de qual esteroide é predominante. A atividade excessiva de glicocorticoides resulta na *síndrome de Cushing*, cujas manifestações estão ilustradas na [Figura 33.7](#). Essa alteração pode ser causada pela hipersecreção das glândulas suprarrenais ou pela administração prolongada de glicocorticoides. A produção excessiva de *mineralocorticoides* resulta em retenção de Na^+ e perda de K^+ . Isso pode ocorrer por hiperatividade das suprarrenais ou por tumores da glândula (*hiperaldosteronismo primário*, ou *síndrome de Conn*, uma causa incomum, mas importante, de hipertensão; ver [Cap. 22](#)), ou por ação excessiva do sistema renina-angiotensina, como ocorre na doença renal, cirrose hepática ou insuficiência cardíaca congestiva (*hiperaldosteronismo secundário*).

Glicocorticoides

Síntese e liberação

Os glicocorticoides não são armazenados na suprarrenal, mas são sintetizados sob influência do ACTH circulante secretado na adeno-hipófise ([Fig. 33.4](#)) e liberados de forma pulsátil para a corrente sanguínea. Embora eles estejam sempre presentes, existe um ritmo circadiano bem definido em sua secreção nos humanos saudáveis, cuja concentração sanguínea é maior durante a manhã e sofre redução gradual ao longo do dia, atingindo o ponto mais baixo à noite. A secreção do próprio ACTH (também de natureza pulsátil) é regulada pelo CRF liberado pelo hipotálamo e pelo ADH liberado pela neuro-hipófise. A liberação tanto de ACTH quanto de CRF, por sua vez, é inibida reflexamente pelo consequente aumento nas concentrações sanguíneas de glicocorticoides.

Os peptídeos opioides também exercem um controle inibitório tônico na secreção de CRF, e fatores psicológicos, calor ou frio excessivos, lesões ou infecções, também podem afetar a liberação de ADH e CRF. Esse é o principal mecanismo pelo qual o eixo HPA é ativado em resposta a ameaças detectadas no ambiente externo.

O precursor dos glicocorticoides é o colesterol ([Fig. 33.5](#)). Regulada pelo ACTH, a conversão inicial de colesterol em *pregnenolona* é a etapa limitante da velocidade do processo. Algumas reações biossintéticas podem ser inibidas por fármacos, que têm utilidade no tratamento da doença de Cushing ou do carcinoma do córtex da suprarrenal. A **metirapona** impede a β -hidroxilação em C11 e, portanto, impede a formação de hidrocortisona e corticosterona. A síntese é bloqueada no estágio do 11-desoxicorticosteroide, e, como essas substâncias não exercem efeitos no hipotálamo e hipófise, ocorre aumento significativo de ACTH no sangue. Assim, a metirapona pode ser usada para avaliar a produção de ACTH e também para tratar pacientes com

síndrome de Cushing. O **trilostano** (também usado na síndrome de Cushing e no hiperaldosteronismo primário) bloqueia uma enzima anterior na via – a *3β-desidrogenase*. A **aminoglutetimida** inibe a etapa inicial na via biossintética e tem o mesmo efeito global que a metirapona.

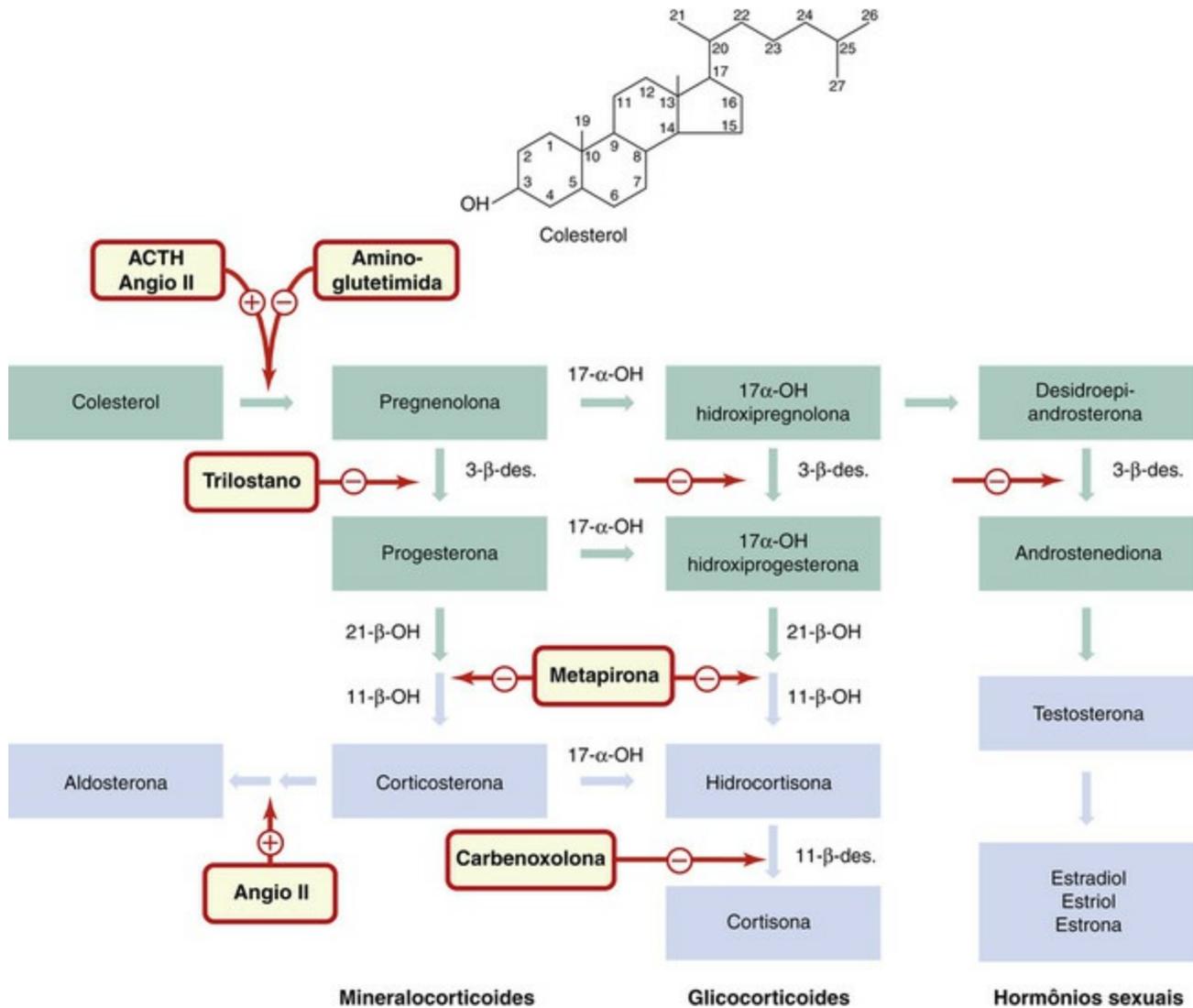


FIG. 33.5 Biossíntese dos corticosteroides, mineralocorticoides e hormônios sexuais.

Todos os hormônios sexuais são sintetizados a partir do colesterol. Sucessivas etapas de hidroxilação e desidrogenação são importantes na via biossintética e são alvos para os fármacos. Os intermediários são mostrados nas caixas verdes; as interconversões ocorrem entre as vias. As caixas azuis indicam os hormônios circulantes. Os fármacos são mostrados em caixas amarelas junto a seus locais de ação. Os glicocorticoides são produzidos por células da zona fasciculada, e sua síntese é estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); a aldosterona é produzida por células da zona glomerulosa, e sua síntese é estimulada pela angiotensina II (angio II). A metirapona inibe a síntese de glicocorticoides, a aminoglutetimida e o trilostano bloqueiam a síntese dos três tipos de esteroides da suprarrenal (ver o texto para detalhes). A carbenoxolona inibe a interconversão da hidrocortisona em cortisona nos rins. Isso não ocorre no mitotano, que inibe a síntese de hormônios da suprarrenal através de um mecanismo desconhecido. Enzimas: 17-α - OH., 17-α -hidroxilase; 3-β-des., 3-β-desidrogenase; 21-β-OH, 21-β -hidroxilase; 11-β-OH, 11-β-hidroxilase; 11-β-des., 11-β -hidroxiesteroide desidrogenase.

O trilostano e a aminoglutetimida não são atualmente usados no Reino Unido, mas o **cetoconazol**, um agente antifúngico (Cap. 53), também inibe a esteroidogênese e pode ser útil no tratamento especializado da síndrome de Cushing. O **mitotano** suprime a síntese

de glicocorticoides por um mecanismo direto (e desconhecido) na glândula suprarrenal. É usado principalmente para tratar carcinomas do córtex da suprarrenal.

Mecanismo de ação dos glicocorticoides

Os efeitos relevantes dos glicocorticoides, para esta discussão, iniciam-se pela interação dos fármacos com receptores intracelulares específicos de glicocorticoides, pertencentes à superfamília dos receptores nucleares (embora possam existir outras proteínas ou pontos ligantes; ver [Norman *et al.*, 2004](#)). Essa superfamília ([Cap. 3](#)) também inclui receptores de mineralocorticoides, de esteroides sexuais, de hormônios tireoidianos, de vitamina D₃ e de ácido retinoico. O verdadeiro mecanismo de controle transcricional é complexo, com pelo menos quatro mecanismos operantes sobre o núcleo. Eles estão resumidos em diagrama na [Figura 33.6](#).

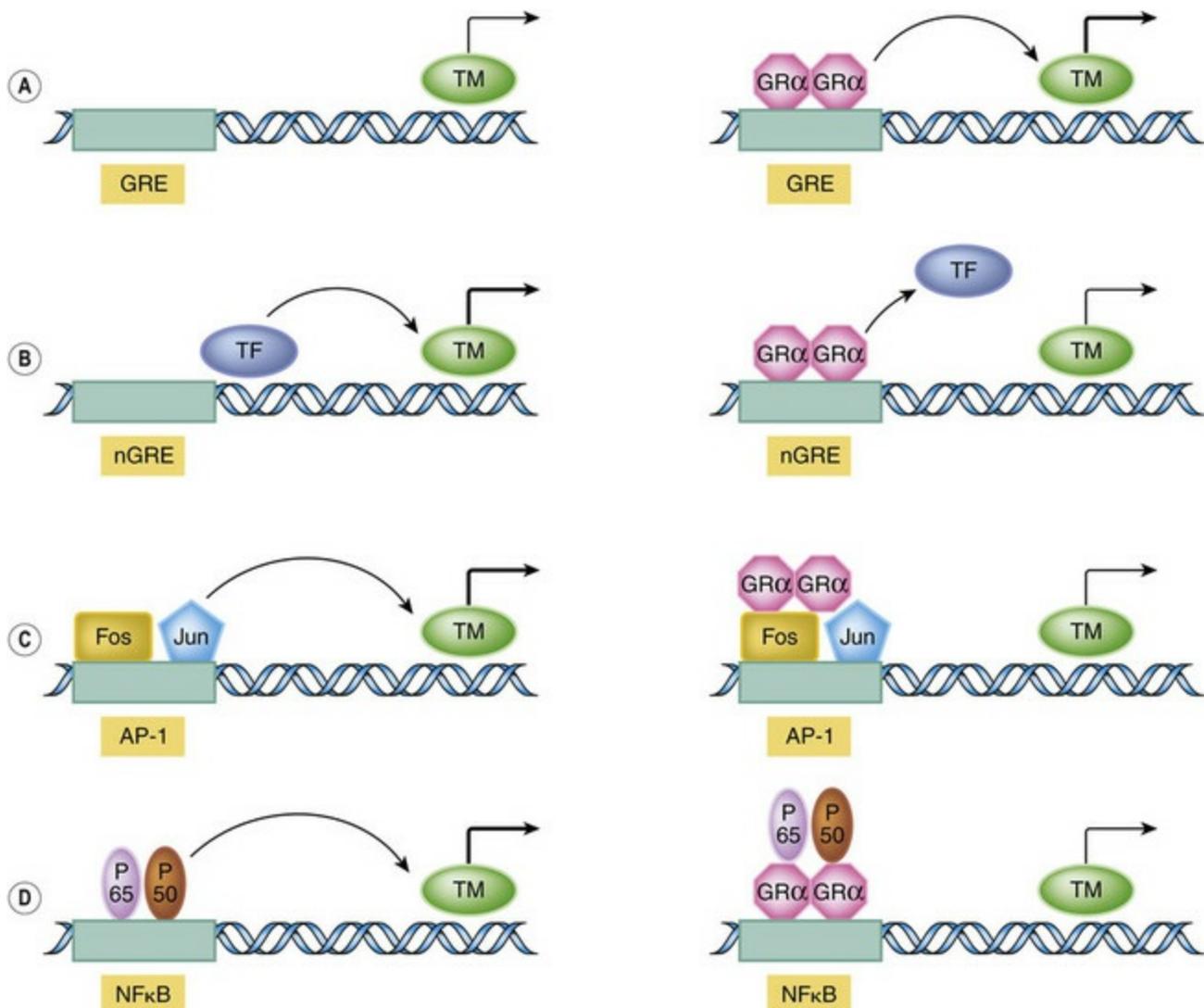


FIG. 33.6 Mecanismo molecular de ação dos glicocorticoides.

O esquema mostra três vias possíveis pelas quais o receptor de glicocorticoide modificado pelo ligante pode controlar a expressão gênica após o deslocamento até o núcleo. **[A]** Mecanismo básico de transativação. Neste caso, presume-se que a maquinaria de transcrição (TM) esteja operando em nível baixo. O dímero do receptor de glicocorticoide (GR) modificado pelo ligante liga-se a um ou mais elementos de resposta a glicocorticoides “positivos” (GREs, do inglês *glucocorticoid response elements*) dentro da sequência promotora (zona sombreada) e estimula a transcrição. **[B]** Mecanismo básico de transrepressão. A maquinaria transcricional é constitutivamente controlada por fatores de transcrição (TF). Ao ligar-se ao GRE “negativo” (nGRE), o complexo do receptor desloca esses fatores e a expressão é reduzida. **[C]** Mecanismo Fos/Jun. A transcrição ocorre de forma acelerada com a ligação dos fatores de transcrição Fos/Jun ao seu ponto regulatório AP-1. Esse efeito é reduzido na presença do GR. **[D]** Mecanismo do NFκB. Os fatores de transcrição P65 e P50 ligam-se ao ponto NFκB, promovendo a expressão gênica. Isso é impedido pela presença do GR, que se liga aos fatores de transcrição, evitando sua ação (isso pode ocorrer também no citoplasma). (Para mais detalhes sobre a estrutura do GR, consulte o [Capítulo 3](#).) (Modificado de Oakley y Cidlowski 2001.)

Quando as ações nucleares dos receptores de glicocorticoides foram descobertas, pensava-se que esse mecanismo pudesse ser responsável por todas as ações desses hormônios, mas uma descoberta surpreendente destruiu essa ideia. [Reichardt et al. \(1998\)](#), usando camundongos transgênicos nos quais o receptor de glicocorticoides era incapaz de dimerizar, descobriram que os glicocorticoides ainda conseguiam exercer uma grande quantidade de ações biológicas. Nesse sentido, além do controle da expressão gênica no núcleo, o próprio ligante do receptor, na forma monomérica ou dimérica, pode

iniciar eventos transduccionais importantes enquanto ainda está no compartimento citosólico (pode até mesmo haver uma subpopulação de receptores que permanecem sempre nesse local). Um desses efeitos parece ser a interação do receptor com o complexo regulatório, NF- κ B (Cap. 3). Outras interações importantes podem envolver quinases/fosfatases proteicas que regulam o comportamento do receptor de glicocorticoides e o tempo despendido no compartimento nuclear. Algumas dessas ações citosólicas são muito rápidas. Por exemplo, a fosforilação do PKC induzida pelos glicocorticoides e a subsequente liberação da proteína *anexina-1*, que tem efeitos inibitórios potentes sobre a movimentação de leucócitos e outras ações anti-inflamatórias, ocorrem em minutos e não poderiam ser responsáveis por alterações na síntese proteica.



Glicocorticoides

Os fármacos mais comumente usados são **hidrocortisona**, **prednisolona** e **dexametasona**.

Ações metabólicas

- *Carboidratos*: redução da captação e utilização de glicose, e aumento da gliconeogênese; o que causa tendência à hiperglicemia.
- *Proteínas*: aumento do catabolismo e redução do anabolismo.
- *Lipídeos*: efeito permissivo sobre os hormônios lipolíticos e redistribuição da gordura, como se observa na síndrome de Cushing.

Ações reguladoras

- *Hipotálamo e adeno-hipófise*: efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa, resultando em liberação reduzida de glicocorticoides endógenos.
 - *Sistema cardiovascular*: redução da vasodilatação, redução da exsudação de líquidos.
 - *Músculo-esqueléticas*: redução da atividade osteoblástica e aumento da atividade osteoclástica.
 - *Inflamação e imunidade*:
 - inflamação aguda: redução do recrutamento e da atividade dos leucócitos;
 - inflamação crônica: redução da atividade das células mononucleares, redução da angiogênese, fibrose diminuída;
 - tecidos linfóides: redução da expansão clonal das células T e B e redução da ação das células T secretoras de citocinas. Troca da resposta Th1 para Th2.
- *Mediadores*:
 - redução da produção e da ação de muitas citocinas, inclusive interleucinas, fator de necrose tumoral- α e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos;
 - produção reduzida de eicosanóides;
 - produção reduzida de IgG;
 - redução dos componentes do complemento no sangue;
 - aumento da liberação de fatores anti-inflamatórios como interleucina (IL)-10, IL-1ra e anexina-1.

- *Efeitos gerais*: redução da atividade da resposta imunológica inata e adquirida, mas também ocorre redução dos sinais protetores da resposta inflamatória e, às vezes, diminuição da cicatrização.

Efeitos

Efeitos metabólicos e sistêmicos gerais

Os principais efeitos metabólicos ocorrem no metabolismo de carboidratos e proteínas. Os glicocorticoides causam tanto redução da captura e utilização da glicose quanto aumento da gliconeogênese, resultando em tendência à hiperglicemia (Cap. 31). Ocorre aumento concomitante do armazenamento de glicogênio, que pode ser resultado da secreção de insulina em resposta ao aumento de açúcar no sangue. De modo geral, há síntese reduzida de proteínas e aumento da quebra de proteínas, particularmente no músculo, o que pode levar à atrofia do tecido. Os glicocorticoides também exercem efeito “permissivo” na resposta lipolítica dependente de AMPc às catecolaminas e a outros hormônios. Esses hormônios levam à ativação da lipase através de uma quinase dependente de AMPc cuja síntese requer a presença de glicocorticoides. A administração de grandes doses de glicocorticoides, por longo período de tempo, resulta na redistribuição da gordura corporal característica da síndrome de Cushing (Fig. 33.7).

Os glicocorticoides tendem a produzir balanço negativo de cálcio, por reduzirem a absorção de Ca^{2+} no trato gastrointestinal e por aumentarem sua eliminação pelos rins. Juntamente com o aumento da quebra das proteínas da matriz óssea, esse processo pode causar osteoporose. Em concentrações não fisiológicas, os glicocorticoides exercem algumas ações de mineralocorticoides, levando à retenção de Na^+ e perda de K^+ – possivelmente por sobrecarga da 11β -hidroxiesteroide desidrogenase e ação nos receptores de mineralocorticoides.

Efeitos de retroalimentação negativa na adeno-hipófise e no hipotálamo

Os glicocorticoides endógenos e exógenos exercem efeito de retroalimentação negativa na secreção de CRF e ACTH (Fig. 33.4), inibindo a secreção de glicocorticoides endógenos e, potencialmente, levando à atrofia do córtex da suprarrenal. Caso o tratamento seja prolongado, podem ser necessários muitos meses para o retorno à função normal após a suspensão dos fármacos.

Efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores

Os glicocorticoides endógenos mantêm um tônus anti-inflamatório de baixo grau e são secretados em resposta a estímulos inflamatórios. Conseqüentemente, os animais adrenalectomizados têm uma resposta exacerbada, mesmo a estímulos inflamatórios leves. Nessa base, sugeriu-se que a falta de secreção apropriada de glicocorticoides, em resposta a ferimentos ou infecções, pode estar na base de certas patologias inflamatórias crônicas humanas.

Os glicocorticoides exógenos são os fármacos anti-inflamatórios por excelência, e,

quando administrados terapeuticamente, inibem as manifestações do sistema imune, tanto inato como adaptativo. Revertem praticamente todos os tipos de reações inflamatórias causadas por patógenos invasores, por estímulos químicos ou físicos, ou por respostas imunes desencadeadas inadequadamente, como ocorre na hipersensibilidade ou na doença autoimune. Quando usados profilaticamente para inibir a rejeição de enxertos, os glicocorticoides são mais eficazes ao inibir o início e a propagação da resposta imune do que ao inibir as manifestações de uma resposta já estabelecida, na qual a proliferação clonal já ocorreu.

Não surpreende que seus efeitos anti-inflamatórios sejam complexos, considerando que os glicocorticoides modificam a expressão de muitos genes e que a extensão e direção da regulação variam entre tecidos e mesmo entre momentos diferentes durante a doença.

As ações sobre as células *inflamatórias* incluem:

- menor saída de neutrófilos dos vasos sanguíneos e redução da ativação de neutrófilos, macrófagos e mastócitos, seguida de redução da transcrição gênica de fatores de adesão celular e citocinas;
- redução geral da ativação de células *T-helper* (Th), redução da expansão clonal das células T, e “troca” da resposta imune do tipo Th1 para Th2 ([Cap. 6](#));
- redução da função dos fibroblastos, menor produção de colágeno e glicosaminoglicanos e, em algumas circunstâncias, diminuição da cicatrização e reparo.

As ações nos mediadores das respostas inflamatória e imune ([Caps. 17 e 18](#)) incluem:

- produção reduzida de prostanoídes devido à expressão reduzida da ciclo-oxigenase-2;
- produção reduzida de várias citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , fatores de adesão celular e GM-CSF, em grande parte devido à inibição da transcrição gênica;
- redução da concentração de componentes do complemento no plasma;
- redução da produção de óxido nítrico induzido pela sintetase de óxido nítrico 2 (NOS2);
- redução da liberação de histamina pelos basófilos;
- redução da produção de imunoglobulina G (IgG);
- síntese aumentada de fatores anti-inflamatórios, como IL-10, receptor solúvel de IL-1 e anexina-1.

Os potentes glicocorticoides anti-inflamatórios circulam constantemente no sangue e aumentam durante episódios inflamatórios. Sugere-se ([Munck et al., 1984](#)) que as ações anti-inflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticoides endógenos tenham um papel crucial contrarregulatório, pois previnem a ativação excessiva da inflamação e de outras reações poderosas de defesa que poderiam, elas mesmas, se descontroladas, ameaçar a homeostase. Certamente, essa visão surgiu de trabalhos experimentais. Se, por um lado, esses fármacos têm grande valor no tratamento de condições caracterizadas por hipersensibilidade e inflamação indesejada, por outro lado, correm o risco de suprimir as mesmas reações de defesa que conferem proteção a infecções e outros insultos.

Efeitos adversos

A terapia de reposição com glicocorticoides em doses baixas normalmente não traz problemas, mas em doses elevadas ou administração prolongada ocorrem efeitos adversos graves. Os principais efeitos adversos são os seguintes:

- *Supressão da resposta a infecções ou lesões*: infecções oportunistas podem tornar-se muito graves se não forem tratadas rapidamente com agentes antimicrobianos e com aumento na dose do esteroide. Sapinho (*candidíase*, uma infecção fúngica; ver [Cap. 53](#)) ocorre com frequência quando os glicocorticoides são administrados por inalação, em razão da supressão local dos mecanismos anti-inflamatórios. A cicatrização de lesões é prejudicada e também pode ocorrer ulceração péptica.
- *Síndrome de Cushing* ([Fig. 33.7](#)).
- *Osteoporose*, com consequente risco de fraturas, é uma das principais limitações ao tratamento de longo prazo com glicocorticoides. Esses fármacos influenciam a densidade óssea, tanto pela regulação do metabolismo de cálcio e fosfato quanto pelos efeitos na produção e degradação do colágeno. Eles reduzem a função dos osteoblastos (que depositam a matriz óssea) e aumentam a atividade dos osteoclastos (que digerem a matriz óssea). O efeito na irrigação dos ossos pode levar à necrose avascular da cabeça do fêmur ([Cap. 36](#)).
- *Hiperglicemia* produzida por glicocorticoides exógenos pode transformar-se em diabetes.
- *Desgaste muscular* e fraqueza muscular.
- Em crianças, ocorre a *inibição do crescimento*,⁶ caso o tratamento seja continuado por mais de 6 meses.
- *Efeitos sobre o sistema nervoso central*: euforia, depressão e psicose.
- *Outros efeitos*: glaucoma (em pessoas com predisposição genética), aumento da pressão intracraniana e aumento da incidência de catarata.

A retirada abrupta desses fármacos após terapia prolongada pode resultar em insuficiência aguda da suprarrenal, devido à supressão da capacidade do paciente para sintetizar corticosteroides.⁷ Devem-se seguir procedimentos cautelosos para a retirada em estágios. A recuperação da função total da suprarrenal demora aproximadamente 8 semanas, embora possa levar até 18 meses ou mais após tratamento prolongado com doses elevadas.



Mecanismo de ação dos glicocorticoides

- Os glicocorticoides ligam-se a receptores intracelulares que, em seguida, sofrem dimerização, migram para o núcleo e interagem com o DNA para modificar a transcrição gênica, induzindo a síntese de algumas proteínas e inibindo a síntese de outras.
 - Uma proporção substancial das ações dos glicocorticoides é mediada por interações de fatores regulatórios com o receptor no citosol. Algumas são muito rápidas.
 - *Ações metabólicas*: a maioria das proteínas mediadoras são enzimas, por exemplo, a quinase dependente de AMPc, mas nem todas as ações nos genes são conhecidas.
 - *Ações anti-inflamatórias e imunossupressoras*: as ações conhecidas incluem:

- inibição da transcrição dos genes da ciclo-oxigenase-2, citocinas e interleucinas, moléculas de adesão celular e a forma induzida da sintase de óxido nítrico;
- bloqueio da indução do gene da osteocalcina, mediada por vitamina D₃, nos osteoblastos, e modificação da transcrição dos genes da colagenase;
- síntese e liberação aumentadas de fatores anti-inflamatórios como a anexina-1, que tem efeitos anti-inflamatórios potentes nas células e na liberação de mediadores, além de possíveis efeitos na mediação de retroalimentação (*feedback*) negativa ao nível do hipotálamo e adeno-hipófise.

Aspectos farmacocinéticos

Existem muitos fármacos glicocorticoides em uso terapêutico. Embora o **cortisol (hidrocortisona)**, um hormônio endógeno, seja comumente utilizado, seus derivados sintéticos são ainda mais usuais. Eles possuem diferentes propriedades físicoquímicas, bem como potência variada, e foram otimizados para a administração por diferentes vias. Podem ser administrados por via oral, sistêmica ou intra-articular; administrados em aerossóis para o interior do trato respiratório; como gotas, nos olhos, ou em forma de *spray*, no nariz; aplicados em cremes ou pomadas sobre a pele (Cap. 27); ou como enemas de espuma no trato gastrointestinal (Cap. 30). A administração tópica reduz a possibilidade de efeitos tóxicos sistêmicos, a não ser que sejam empregadas quantidades muito grandes. Quando é necessário o prolongamento da terapia com glicocorticoides, a utilização em dias alternados pode reduzir a supressão do eixo HPA ou outros efeitos adversos.



Usos clínicos dos glicocorticoides

- Terapia de reposição em pacientes com insuficiência adrenal (*doença de Addison*).
 - Tratamento anti-inflamatório/imunossupressor (ver também Cap. 26):
 - na *asma* (Cap. 28);
 - por via tópica, em várias condições inflamatórias da pele, olhos, orelha ou nariz (p. ex., *eczema*, *conjuntivite alérgica* ou *rinite*; ver Cap. 27);
 - *estados de hipersensibilidade* (p. ex., reações alérgicas graves);
 - em doenças com componentes autoimunes e inflamatórios (p. ex., *artrite reumatoide* e outras doenças do “tecido conjuntivo”, *doenças inflamatórias intestinais*, algumas formas de *anemia hemolítica*, *púrpura trombocitopênica idiopática*);
 - para prevenir a *doença do enxerto versus hospedeiro* após transplante de órgãos ou medula óssea.
- Em doenças *neoplásicas* (Cap. 56):
 - em combinação com agentes citotóxicos no tratamento de doenças malignas específicas (p. ex., *doença de Hodgkin*, *leucemia linfocítica aguda*);
 - para reduzir o edema cerebral em pacientes com *tumores cerebrais* metastáticos ou primários (**dexametasona**).

Por serem moléculas lipofílicas pequenas, provavelmente os glicocorticoides entram em suas células-alvo por difusão simples. A hidrocortisona tem meia-vida plasmática de 90 minutos, embora seus principais efeitos biológicos tenham latência de 2 a 8 horas. A inativação biológica, que ocorre nos hepatócitos e em outros locais, inicia-se pela redução

da dupla ligação C4-C5. A cortisona e a **prednisona** são inativas até a conversão, *in vivo*, para hidrocortisona e **prednisolona**, respectivamente.

Os glicocorticoides endógenos são transportados no plasma ligados à *globulina de ligação de corticosteroides* (CBG, do inglês, *corticosteroid-binding globulin*) e à albumina. Cerca de 77% da hidrocortisona plasmática está ligada à CBG, mas muitos glicocorticoides sintéticos não estão ligados de todo. A albumina tem afinidade menor pela hidrocortisona, mas liga-se tanto aos esteroides naturais quanto aos sintéticos. Os esteroides ligados à CBG e à albumina são biologicamente inativos.

A utilização clínica dos glicocorticoides sistêmicos é apresentada no quadro clínico a seguir. A dexametasona tem um uso especial: é usada para avaliar a função do eixo HPA. No teste de supressão com dexametasona espera-se que uma dose relativamente baixa, em geral administrada à noite, suprima o hipotálamo e a hipófise, e resulte em secreção reduzida de ACTH e produção diminuída de hidrocortisona, medida no plasma cerca de 9 horas depois. A falta de supressão indica hipersecreção de ACTH ou de glicocorticoides (síndrome de Cushing).

Mineralocorticoides

O principal mineralocorticoide endógeno é a aldosterona. Sua principal ação é aumentar a reabsorção de Na^+ pelos túbulos distais no rim, com aumento concomitante na eliminação de K^+ e H^+ (Cap. 29). A secreção excessiva de mineralocorticoides, como ocorre na *síndrome de Conn*, leva à retenção importante de Na^+ e água, com aumento no volume do líquido extracelular, hipocalemia, alcalose e hipertensão. A secreção reduzida, como ocorre em alguns pacientes com a doença de Addison, causa perda maior de Na^+ e queda acentuada no volume do fluido extracelular. Há redução concomitante na eliminação de K^+ , resultando em hipercalemia.



Farmacocinética e ações adversas dos glicocorticoides

- A administração pode ser oral, tópica ou parenteral. Os fármacos são transportados no sangue pela globulina de ligação de corticosteroides e entram nas células por difusão. São metabolizados no fígado.
 - Os efeitos adversos são observados principalmente após uso sistêmico prolongado, como agentes anti-inflamatórios ou imunossupressores, mas não habitualmente na terapia de reposição. Os mais importantes são:
 - inibição da resposta a infecções;
 - supressão da síntese endógena de glicocorticoides;
 - ações metabólicas (veja anteriormente);
 - osteoporose;
 - síndrome de Cushing iatrogênica (Fig. 33.7).



Mineralocorticoides

A **fludrocortisona** é administrada por via oral para produzir um efeito de

mineralocorticoide. Este fármaco:

- aumenta a reabsorção de Na^+ nos túbulos distais e aumenta o efluxo de K^+ e H^+ para os túbulos;
- atua em receptores intracelulares que modulam a transcrição de DNA, levando à síntese de mediadores proteicos;
- é utilizado junto com um glicocorticoide na terapia de reposição.

Regulação da síntese e liberação da aldosterona

A regulação da síntese e a liberação da aldosterona dependem principalmente da composição eletrolítica do plasma e do sistema da angiotensina II (Fig. 33.4; Caps. 22 e 29). Concentrações plasmáticas baixas de Na^+ ou elevadas de K^+ afetam as células da zona glomerulosa da suprarrenal diretamente, estimulando a liberação de aldosterona. A perda de Na^+ também ativa o sistema renina-angiotensina (Cap. 22, Fig. 22.4). Um dos efeitos da angiotensina II é aumentar a síntese e liberação de aldosterona (Cap. 29, Fig. 29.5).

Mecanismo de ação

Como outros hormônios esteroides, a aldosterona atua através de receptores intracelulares específicos da família dos receptores nucleares. Diferentemente do receptor de glicocorticoide, que está presente na maioria das células, o *receptor de mineralocorticoide* é restrito a poucos tecidos, como o rim e o epitélio transportador do cólon e bexiga. As células que contêm receptores de mineralocorticoides também contêm a enzima 11β -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2, que converte a hidrocortisona (cortisol) em cortisona inativa, mas não inativa a aldosterona. Isso assegura que as células são apropriadamente afetadas apenas pelo próprio hormônio mineralocorticoide. Curiosamente, essa enzima é inibida pela **carbenoxolona**, um composto derivado do alcaçuz (e previamente usado para tratar úlceras gástricas; ver Cap. 30). Se essa inibição for marcada, o cortisol se acumula e atua no receptor mineralocorticoide, produzindo um efeito semelhante à síndrome de Conn (*hiperaldosteronismo primário*), porém sem a concentração de aldosterona circulante aumentada.

A exemplo dos glicocorticoides, a interação da aldosterona com seu receptor inicia a transcrição e tradução de proteínas específicas, resultando em aumento do número de canais de sódio na membrana apical da célula e, em seguida, do número de moléculas de Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral (Fig. 29.5), levando ao aumento da eliminação de K^+ (Cap. 29). Além dos efeitos genômicos, existem evidências de um efeito rápido, não genômico, da aldosterona no influxo de Na^+ , pela ação no trocador de Na^+/H^+ na membrana apical.

Uso clínico dos mineralocorticoides e antagonistas

O principal uso clínico dos mineralocorticoides ocorre na terapia de reposição de pacientes com a doença de Addison. O fármaco utilizado com mais frequência é a **fludrocortisona** (Tabela 33.2 e Fig. 33.4), que pode ser administrada por via oral para

suplementar a reposição necessária de glicocorticoides. A **espironolactona** é um antagonista competitivo da aldosterona, que também impede os efeitos mineralocorticoides de outros esteroides da suprarrenal no túbulo renal (Cap. 29). Os efeitos adversos incluem ginecomastia e impotência, porque a espironolactona também bloqueia receptores de andrógenos e de progesterona. É usada no tratamento do hiperaldosteronismo primário e do secundário e, em conjunto com outros fármacos, no tratamento da hipertensão resistente e da insuficiência cardíaca (Cap. 22), além do edema (Cap. 29). A **eplerenona** possui indicação e mecanismo de ação semelhantes, embora apresente menos efeitos adversos, pois tem menos afinidade para os receptores de hormônios sexuais (Cap. 22).

Novas diretrizes no tratamento com glicocorticoides

Os glicocorticoides são muito eficazes no controle da inflamação, porém são gravemente limitados pelos seus efeitos secundários. A solução ideal seria um glicocorticoide com efeito anti-inflamatório e sem efeitos adversos, metabólicos ou de outro tipo.

Após a descoberta do cortisol, a indústria farmacêutica buscou esse objetivo ambíguo, testando análogos estruturais diretos do cortisol. Embora essa pesquisa tenha rendido muitos compostos ativos, novos e interessantes (muitos são usados na clínica atualmente), nenhum atingiu uma verdadeira “separação” das ações glicocorticoides. Muitos consideraram que as possibilidades fornecidas por essa abordagem estavam esgotadas, mas recentemente foram feitas novas tentativas de atingi-la. O desenvolvimento de análogos estruturais em locais novos do modelo esteroide (p. ex., [Uings et al., 2013](#)) tem obtido mais sucesso, e o uso da cristalografia de raios X tem permitido ainda a produção de ligantes não esteroides, que exploram pontos de ligação incomuns no receptor ([Biggadike et al., 2009](#)).

Outra ideia consistiu em acrescentar outros grupos funcionais à molécula esteroide. [Fiorucci et al., \(2002\)](#) associaram um grupo doador de óxido nítrico à prednisolona, resultando em aumento da eficácia e diminuição dos efeitos indesejados. Reporta-se que o composto é útil no tratamento da doença inflamatória intestinal ([Schacke et al., 2007](#)).

Muitos investigadores dessa área foram influenciados pela “hipótese da transrepressão”: é a noção, baseada em algumas observações experimentais, de que os efeitos terapêuticos dos glicocorticoides são geralmente causados pela regulação *negativa* de genes (*transrepressão*), como os que codificam as citocinas, enquanto os efeitos indesejados são normalmente causados pela *suprarregulação* (*transativação*) de genes metabólicos e outros (p. ex., tirosina aminotransferase e fosfoenolpituvato carboxiquinase). Isso pode levar à alteração do metabolismo intermediário e resultar, por exemplo, em diabetes. Como a transativação e a transrepressão utilizam vias moleculares diferentes, os pesquisadores procuraram agonistas seletivos para o receptor de glicocorticoide (SEGRAs, do inglês, *selective glucocorticoid receptor agonists*) que promovessem um conjunto de ações, sem o outro. A aplicação dessa ideia foi revisada por [Schacke et al., \(2007\)](#), e foi reportado o desenvolvimento de um desses compostos até à fase de ensaio clínico ([Schacke et al., 2009](#)). [Clark e Belvisi \(2012\)](#) revisaram as

evidências para essa ideia e destacaram particularmente as suas falhas.

Outra ideia relacionada foca-se nas enzimas histona desacetilase, responsáveis por facilitar a regulação da transcrição de genes após a ligação de receptores nucleares a elementos de resposta (Hayashi *et al.*, 2004). Atualmente, imagina-se que possa haver uma isoforma específica dessa enzima, relacionada com a suprarregulação de genes, e que, se essa isoforma pudesse ser inibida, a possibilidade de ocorrência dos efeitos adversos diminuiria. Barnes (2011) revisou essa abordagem, particularmente no que ela se relaciona com a terapia da asma. Strehl *et al.* (2011) fornecem uma revisão mais geral de toda a área, com relevância particular para o tratamento de doenças reumatoides.

A busca pelo glicocorticoide perfeito continua.

Referências e leitura complementar

O hipotálamo e a hipófise

Chan, L. F., Clark, A. J., Metherell, L. A. Familial glucocorticoid deficiency: advances in the molecular understanding of ACTH action. *Horm. Res.* 2008; 69:75–82. (Este artigo e aquele escrito pelo mesmo grupo, a seguir (Clark et al.), discutem a investigação sobre o papel do sistema de sinalização ACTH na deficiência de glicocorticoide familiar. Uma obra especializada de investigação científica. O segundo paper é mais acessível)

Chini, B., Manning, M., Guillon, G. Affinity and efficacy of selective agonists and antagonists for vasopressin and oxytocin receptors: an 'easy guide' to receptor pharmacology. *Prog. Brain Res.* 2008; 170:513–517. (O título é autoexplicativo! Também lida com os prospectos para novos fármacos na área)

Clark, A. J., Metherell, L. A., Cheetham, M. E., Huebner, A. Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16:451–457.

Drolet, G., Rivest, S. Corticotropin-releasing hormone and its receptors; an evaluation at the transcription level in vivo. *Peptides*. 2001; 22:761–767.

Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol. Res.* 2000; 80:1524–1585. (Revisão abrangente da prolactina e de seus receptores)

Getting, S. J., Christian, H. C., Flower, R. J., Perretti, M. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotrophic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2765–2775. (Artigo original que demonstra que ACTH tem ações anti-inflamatórias intrínsecas independentes das adrenais)

Guillemin, R. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *J. Endocrinol.* 2005; 184:11–28. (Uma pequena revisão focada na história da pesquisa na área e que cobre a descoberta e caracterização dos principais fatores de liberação. Algo a ser lido caso você seja atraído por esse campo)

Lamberts, S. W.J., van der Lely, A.-J., de Herder, W. W., Hofland, L. J. Octreotide. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:246–254. (Revisão que aborda os receptores da somatostatina, os análogos da somatostatina e o tratamento de tumores que expressam receptores da somatostatina com a octreotida)

Maybauer, M. O., Maybauer, D. M., Enkhbaatar, P., Traber, D. L. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22:253–263. (Uma pequena revisão escrita principalmente do ponto de vista clínico. Discute os usos terapêuticos futuros dos

agonistas de receptores)

Okada, S., Kopchick, J. J. Biological effects of growth hormone and its antagonist. *Trends Mol. Med.* 2001; 7:126–132.

Prakash, A., Goa, K. L. Sermorelin: a review of its use in the diagnosis and treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency. *Biodrugs*. 1999; 12:139–157. (Principalmente uma avaliação clínica da utilidade da sermorrelina no tratamento da deficiência de crescimento em contraste com o próprio hormônio do crescimento)

Schneider, F., Tomek, W., Grundker, C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. *Theriogenology*. 2006; 66:691–709. (Foca principalmente a utilização de tais agentes na medicina veterinária)

Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A., et al. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu. Rev. Pharmacol.* 2001; 41:175–202. (Relato fidedigno dos receptores do ADH e da pesquisa por novos antagonistas)

Vance, M. L. Hypopituitarism. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:1651–1662. (Revisão das causas, das características clínicas e da terapia de reposição hormonal do hipopituitarismo)

Wikberg, J. E.S., Muceniece, R., Mandrika, I., et al. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol. Res.* 2000; 42:393–420. (Revisão detalhada dos diferentes papéis biológicos das melanocortinas e de seus receptores)

Glicocorticoides

Adcock, I. M. Glucocorticoids: new mechanisms and future agents. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003; 3:249–257. (Excelente revisão dos avanços na farmacologia dos glicocorticoides)

Barnes, P. J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163(1):29–43. (Avaliação útil e acessível com ênfase nos mecanismos gerais com referência especial à asma)

Baxter J.D., Rousseau G.G., eds. Monographs on Endocrinology. Springer-Verlag: Berlin, 1979:12. (Outra fonte de informação muito útil, embora seja um pouco antiga)

Biggadike, K., Bledsoe, R. K., Coe, D. M., et al. Design and x-ray crystal structures of high-potency nonsteroidal glucocorticoid agonists exploiting a novel binding site on the receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106:18114–18119. (Explora o desenho de novos fármacos não esteroides que se ligam ao receptor de glicocorticoides)

Borski, R. J. Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11:427–436. (Um relato instigante dos efeitos não genômicos dos glicocorticoides)

Buckingham, J. C. Stress and the hypothalamo–pituitary–immune axis. *Int. J. Tissue React.* 1998; 20:23–34. (Excelente revisão da complexidade dos efeitos do estresse sobre a função do eixo HPA)

Clark, A. R., Belvisi, M. G. Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacol. Ther.* 2012; 134:54–67. (Relato muito acessível da hipótese da “transrepressão” e suas deficiências)

D’Acquisto, F., Perretti, M., Flower, R. J. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 155:152–169. (Revisa o papel da proteína regulada por glicocorticoides anexina-A1 na mediação da ação anti-inflamatória de fármacos glicocorticoides)

Falkenstein, E., Tillmann, H. C., Christ, M., et al. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52:513–556.

Fiorucci, S., Antonelli, E., Distrutti, E., et al. NCX-1015, a nitric-oxide derivative of prednisolone, enhances regulatory T cells in the lamina propria and protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*. 2002; 99:15770–15775.

Hayashi, R., Wada, H., Ito, K., Adcock, I. M. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur. J. Pharmacol.*. 2004; 500:51–62. *(Uma boa revisão básica da ação dos glicocorticoides; de fácil leitura)*

Kirwan, J., Power, L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*. 2007; 19:233–237. *(Escrita principalmente do ponto de vista de um reumatologista, essa revisão oferece conhecimento interessante sobre o uso desses fármacos para modificar a gravidade da artrite crônica)*

Munck, A., Guyre, P. M., Holbrook, N. J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.*. 1984; 5:25–44. *(Revisão seminal que sugere que as ações anti-inflamatórias/imunossupressoras dos glicocorticoides possuem uma função fisiológica; precisa ser lida caso você queira entender a fisiologia e farmacologia dos glicocorticoides)*

Norman, A. W., Mizwicki, M. T., Norman, D. P. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat. Rev. Drug Discov.*. 2004; 3:27–41. *(Estudo bastante avançado, que contém muitas tabelas úteis e excelentes diagramas; valerá o esforço, se esse assunto lhe interessar)*

Oakley, R. H., Cidlowski, J. A. The glucocorticoid receptor: expression, function and regulation of glucocorticoid responsiveness. In: Goulding N.J., Flower R.J., eds. *Milestones in Drug Therapy: Glucocorticoids*. Basle: Birkhäuser Verlag; 2001:55–80. *(O livro é uma útil fonte de informações sobre todos os aspectos da biologia e farmacologia de glicocorticoides, contendo capítulos escritos por algumas referências da área)*

Reichardt, H. M., Kaestner, K. H., Tuckermann, J., et al. DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell.*. 1998; 93:531–541. *(Relato do trabalho que mudou a forma como pensamos as ações do receptor glicocorticoide. Uma abordagem semelhante é utilizada no artigo seguinte, com novas descobertas)*

Reichardt, H. M., Tronche, F., Bauer, A., Schutz, G. Molecular genetic analysis of glucocorticoid signaling using the Cre/loxP system. *Biol. Chem.*. 2000; 381:961–964.

Schacke, H., Berger, M., Rehwinkel, H., Asadullah, K. Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): novel ligands with an improved therapeutic index. *Mol. Cell. Endocrinol.*. 2007; 275:109–117. *(Este artigo e o próximo descrevem as ideias por trás do conceito de “SEGRA” e os fármacos que foram produzidos como resultado)*

Schacke, H., Zollner, T. M., Docke, W. D., et al. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases. *Br. J. Pharmacol.*. 2009; 158:1088–1103.

Song, I. H., Gold, R., Straub, R. H., et al. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate!. *J. Rheumatol.*. 2005; 32:1199–1207. *(Bom resumo sobre as diferentes abordagens utilizadas para transpassar os efeitos adversos dos glicocorticoides)*

Strehl, C., Spies, C. M., Buttgereit, F. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin. Exp. Rheumatol.*. 2011; 29:S13–S18. *[(Revisão geral dos mecanismos de glicocorticoides com referência especial para o tratamento de doenças reumáticas)].*

Tak, P. P., Firestein, G. S. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J. Clin. Invest.*. 2001; 107:7–11. *(Relato sucinto e bastante claro do papel do fator (NF)κβ na inflamação)*

Uings, I. J., Needham, D., Matthews, J., et al. Discovery of GW870086: a potent anti-inflammatory steroid with a unique pharmacological profile. *Br. J. Pharmacol.*. 2013; 169:1389–1403.

Whittington, P. F., Barnes, H. V., Bayless, T. M. Medical management of Crohn's disease in adolescence. *Gastroenterology*. 1977; 72:1338–1344.

Mineralocorticoides

Bastl, C., Hayslett, J. P. The cellular action of aldosterone in target epithelia. *Kidney Int.* 1992; 42:250–264. (Uma revisão detalhada sobre o receptor de aldosterona e a regulação da expressão gênica, a ação da aldosterona sobre o transporte eletrogênico e eletroneuro de Na⁺, e sobre a secreção de K⁺ e H⁺)

¹A palavra “fator” foi usada originalmente em uma época em que sua estrutura e função não eram conhecidas. Esses fatores são mensageiros levados pelo sangue, portanto, são hormônios. Entretanto, o termo “fator”, ainda que indevido, continua sendo usado.

²Nesse contexto, o sufixo ‘-relina’ indica peptídeos que estimulam a liberação de hormônios.

³A ocitocina é liberada durante o nascimento, a lactação e o orgasmo, e foi demonstrado que promove confiança e outros comportamentos pró-sociais. Na imprensa de massa e em inúmeros grupos de discussão na internet, em razão dessas descobertas, a ocitocina mereceu o apelido de “hormônio do amor” ou, ainda mais meloso, “hormônio do abraço”.

⁴Assim nomeado porque nos experimentos iniciais foram observadas que duas frações brutas de extrato da suprarrenal causavam alterações na glicose sanguínea ou na retenção de água e sais.

⁵Estranhamente, demonstrou-se que a cortisona possuía potente atividade anti-inflamatória nos estudos clássicos de Hench *et al.*, em 1949. A razão para esse dado aparentemente anômalo é que a isoforma da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase presente em alguns tecidos pode transformar esse esteroide de novo em cortisol (*i. e.*, hidrocortisona), restaurando, portanto, sua atividade biológica.

⁶Entretanto, algumas das doenças para as quais os glicocorticoides estão indicados retardam o crescimento. Em um teste clássico, o tratamento com glicocorticoides *aumentou* o crescimento em adolescentes com doença inflamatória intestinal, assim como resolveu a própria doença (Whittington *et al.*, 1977).

⁷Pacientes em tratamento de longo prazo com glicocorticoides são aconselhados a levar consigo um cartão com o seguinte aviso: “Faço TRATAMENTO COM ESTEROIDES. Meu tratamento não pode ser interrompido abruptamente.”

A tireoide

Considerações gerais

As moléstias da tireoide são frequentes, e neste capítulo estudaremos as terapêuticas farmacológicas usadas para tratá-las. Iniciaremos com breve resumo da estrutura, regulação e fisiologia da tireoide, enfatizando as anomalias mais comuns da função tireoidiana. Em seguida, consideraremos os fármacos que podem substituir os hormônios tireoidianos, quando estes são deficientes ou não atuam adequadamente, bem como os fármacos que reduzem a função tireoidiana aumentada.

Síntese, armazenamento e secreção dos hormônios da tireoide

A tireoide secreta três hormônios: *tiroxina* (T_4), *tri-iodotironina* (T_3) e *calcitonina*. O T_4 e o T_3 têm importância crítica para o crescimento e desenvolvimento normais e para controle do metabolismo energético. A calcitonina está envolvida no controle do cálcio plasmático [Ca^{2+}] e é utilizada para o tratamento de osteoporose e outras alterações metabólicas ósseas. É estudada no [Capítulo 36](#). O termo “hormônio tireoidiano” será usado aqui apenas para indicar o T_4 e o T_3 .

A unidade funcional da tireoide é o folículo ou ácino. Cada folículo consiste em uma camada única de células epiteliais ao redor de uma cavidade, a *luz do folículo*, repleta de um coloide espesso que contém tireoglobulina. A *tireoglobulina* é uma glicoproteína grande, cuja molécula contém cerca de 115 resíduos de tirosina. É sintetizada, glicosilada e, em seguida, secretada na luz do folículo, onde ocorre a iodação dos resíduos de tirosina. Em torno dos folículos, há uma densa rede capilar, e o fluxo sanguíneo através da glândula é muito intenso em comparação com outros tecidos. As principais etapas de síntese, armazenamento e secreção do hormônio tireoidiano ([Fig. 34.1](#)) são as seguintes:

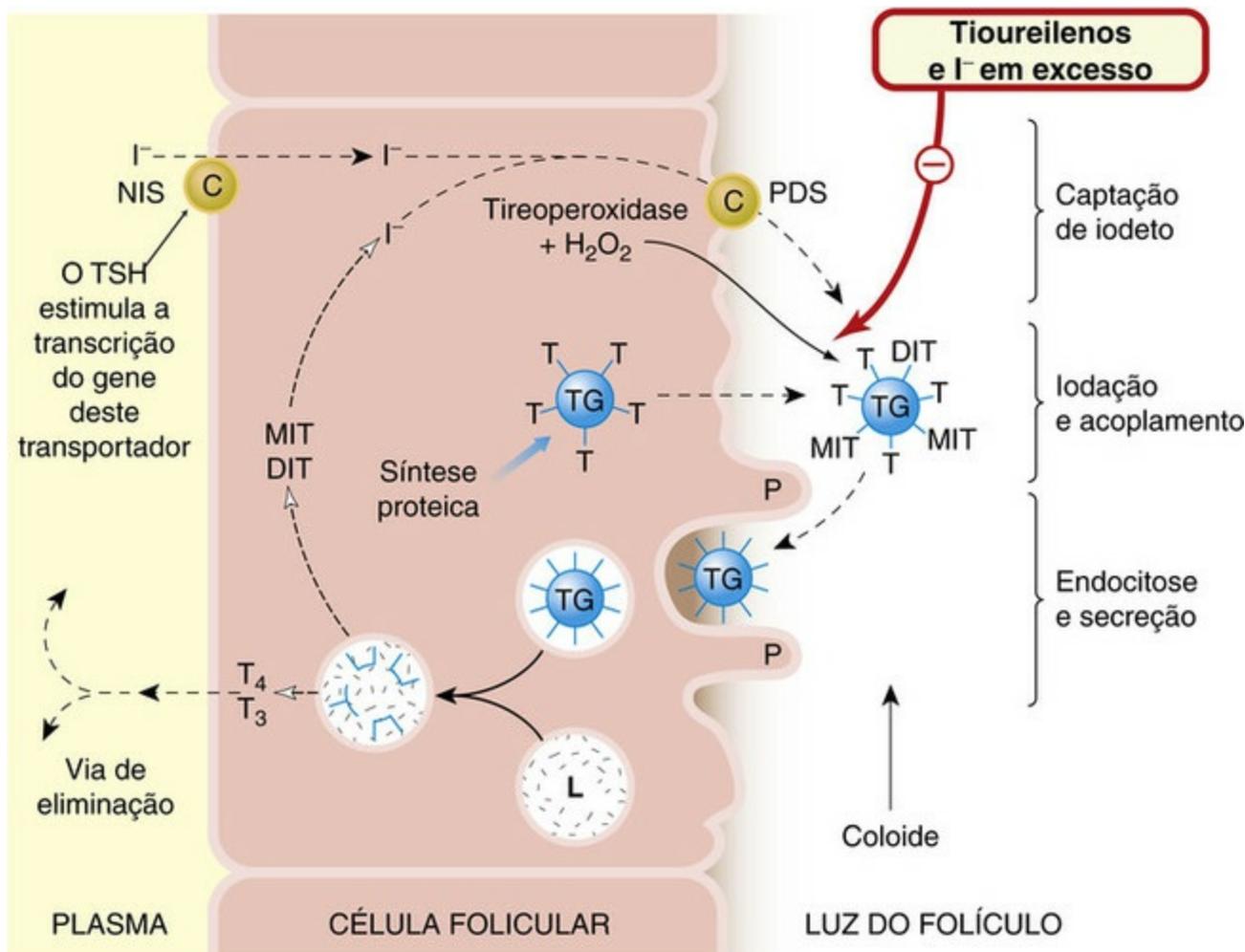


FIG. 34.1 Diagrama da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos com os locais de ação de alguns fármacos usados no tratamento das alterações da tireoide. O iodeto da corrente sanguínea é captado por transportadores NIS e pendrina (PDS), que o levam através da célula folicular para o interior da luz, rica em colóide, onde é incorporado à tireoglobulina sob influência da enzima tireoperoxidase (consulte o texto para detalhes). Os hormônios são produzidos pelo processamento da tireoglobulina endocitada e exportados para o sangue. DIT, diiodotirosina; L, lisossomo; MIT, monoiodotirosina; P, pseudópode; T, tirosina; T₃, tri-iodotironina; T₄, tiroxina; TG, tireoglobulina; TSH, hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina).

- captação do iodeto plasmático pelas células foliculares;
- oxidação do iodeto e iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina;
- secreção do hormônio tireoidiano.

Captação do iodeto plasmático pelas células foliculares

A captação do iodeto precisa ocorrer contra um gradiente de concentração (normalmente cerca de 25:1) e, portanto, é um processo dependente de energia. O iodeto é captado do sangue e transportado até a luz por dois transportadores: o cotransportador de Na⁺/I⁻ (NIS, do inglês, Na⁺/I⁻ symporter), localizado na superfície basolateral dos tireócitos (sendo a energia fornecida pela Na⁺/K⁺-ATPase), e a *pendrina*¹ (PDS), um transportador de I⁻/Cl⁻ das membranas apicais (Nilsson, 2001). A captação é muito rápida: o iodeto marcado (¹²⁵I) é encontrado na luz dentro de 40 segundos após a sua injeção intravenosa. Várias mutações foram descobertas nos genes do NIS e do PDS e contribuem para as doenças da tireoide em alguns pacientes.

Oxidação do iodeto e iodação dos resíduos de tirosina

A oxidação do iodeto e sua incorporação à tireoglobulina (chamada de *organificação* do iodeto) é catalisada pela *tireoperoxidase*, uma enzima encontrada na superfície interna da célula na interface com o coloide. A reação requer a presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) como agente oxidante. A iodação ocorre depois que a tirosina é incorporada à tireoglobulina. Esse processo é ilustrado na [Figura 34.2](#).

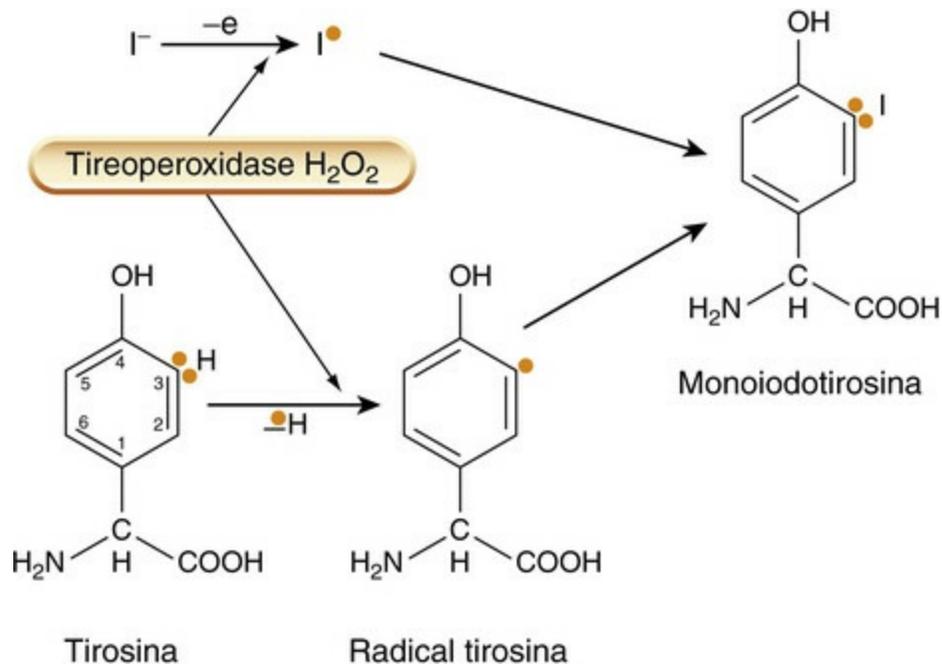


FIG. 34.2 Iodação dos resíduos de tirosina pelo complexo tireoperoxidase- H_2O_2 .

Este processo provavelmente envolve dois pontos da enzima: um remove um elétron do iodeto para gerar o radical livre $I\cdot$; o outro remove um elétron da tirosina para gerar o radical tirosila (mostrado pelo ponto laranja). A monoiodotirosina resulta da adição dos dois radicais.

Os resíduos de tirosina são iodados inicialmente na posição 3 do anel, originando a monoiodotirosina (MIT) e, em seguida, em algumas moléculas, na posição 5, originando a di-iodotirosina (DIT). Ainda incorporadas à tireoglobulina, essas moléculas são unidas em pares: MIT com DIT, formando o T_3 , ou duas moléculas de DIT, formando o T_4 . Acredita-se que o mecanismo de união envolva um sistema de peroxidase semelhante àquele envolvido na iodação. Cerca de um quinto dos resíduos de tirosina da tireoglobulina é iodado dessa forma.

A tireoglobulina iodada na tireoide forma um grande estoque de hormônio tireoidiano dentro da glândula, com reciclagem (*turnover*) relativamente lenta. Isso contrasta com algumas outras secreções endócrinas (p. ex., os hormônios do córtex da suprarrenal), que não são estocadas, mas sintetizadas e liberadas conforme as necessidades.

Secreção do hormônio tireoidiano

A molécula de tireoglobulina é captada pela célula folicular por endocitose ([Fig. 34.1](#)). Em seguida, as vesículas endocíticas se fundem com os lisossomos, e enzimas proteolíticas

atuam sobre a tireoglobulina, liberando T_4 e T_3 para serem secretados no plasma. O excesso de MIT e DIT, liberadas ao mesmo tempo, é captado pela célula, onde o iodeto é enzimaticamente removido e reutilizado.

Regulação da função tireoidiana

O *hormônio de liberação de tireotrofina* (TRH), liberado pelo hipotálamo em resposta a diversos estímulos, induz a liberação do *hormônio estimulante da tireoide* (TSH; tireotrofina) da hipófise anterior (Fig. 34.3), ação igual à do tripeptídeo sintético **protirrelina** (piroglutamil-histidil-prolina amida), usado para fins diagnósticos. O TSH atua em receptores na membrana das células do folículo da tireoide através de mecanismo que envolve AMPc e fosfatidilinositol 3-quinase. Ele possui ação trófica sobre as células da tireoide e controla todos os aspectos da síntese de hormônio tireoidiano, incluindo:

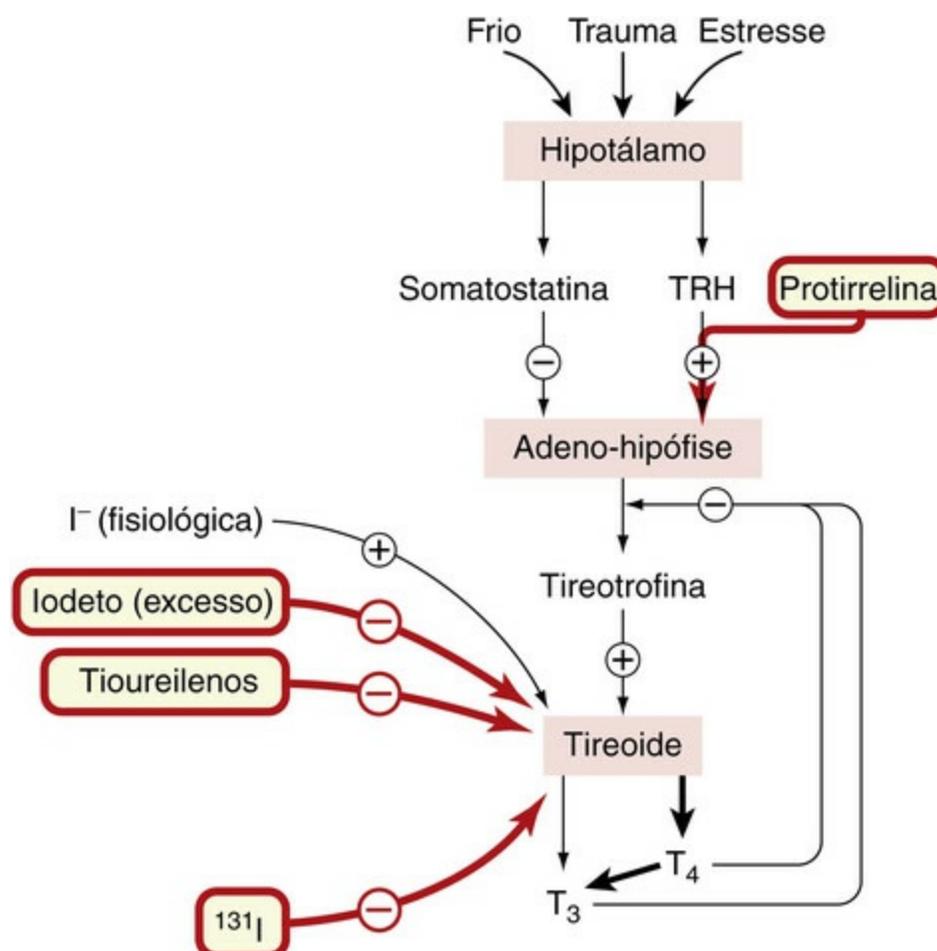


FIG. 34.3 Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos.

O iodeto (I^-) é essencial para a síntese de hormônios da tireoide, mas o excesso de iodeto endógeno ou exógeno (30 vezes a necessidade diária de iodo) pode ser usado para inibir a produção aumentada de hormônios tireoidianos, que ocorre na tireotoxicose. Por vezes, a protirrelina e o hormônio de liberação de tireotrofina (TRH) recombinante são usados para estimular o sistema para fins diagnósticos. Quantidades mais elevadas desse isótopo são usadas para ablação do tecido da tireoide (ver detalhes no texto). T_3 , tri-iodotironina; T_4 , tiroxina.

- captação de iodeto pelas células do folículo, através do estímulo da transcrição dos

genes do transportador de iodeto; este é o principal mecanismo pelo qual ele regula a função tireoidiana e controla todos os aspectos da síntese de hormônios tireoidianos, incluindo:

- síntese e secreção de tireoglobulina;
- geração de H_2O_2 e adição de iodo à tirosina;
- endocitose e proteólise da tireoglobulina;
- verdadeira secreção de T_3 e T_4 ;
- fluxo sanguíneo pela tireoide.

A produção de TSH também é regulada por efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa dos hormônios tireoidianos na hipófise anterior, sendo o T_3 mais ativo que o T_4 nesse aspecto. O peptídeo **somatostatina** também reduz a liberação basal de TSH. Dessa forma, o controle da secreção de TSH depende do equilíbrio entre as ações do T_3/T_4 e do TRH (e, provavelmente, também da somatostatina) na hipófise.²

Outro fator importante que influencia a função tireoidiana é a concentração plasmática de iodeto. Cerca de 100 nmol de T_4 são sintetizados diariamente, sendo necessária a captação pela glândula de aproximadamente 500 nmol de iodeto a cada dia (equivalente a cerca de 70 μ g de iodo). A ingestão reduzida de iodo, com concentração plasmática de iodeto reduzida, resulta em diminuição da produção de hormônio e aumento da secreção de TSH. A concentração plasmática elevada de iodeto tem o efeito oposto, embora isso possa ser modificado por outros fatores. O mecanismo geral de retroalimentação responde lentamente a alterações na concentração de iodeto, no decorrer de dias ou semanas, pois existe grande reserva para a ligação e captação de iodeto na tireoide. O tamanho e a vascularização da tireoide são reduzidos por aumento na concentração plasmática de iodeto, e isso é explorado terapêuticamente no preparo de pacientes com hipertireoidismo para a cirurgia da tireoide. Dietas deficientes em iodo acabam levando à secreção compensatória excessiva, contínua, de TSH e, finalmente, ao aumento da vascularização e hipertrofia (às vezes macroscópica) da glândula.³

Ações dos hormônios tireoidianos

As ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos são classificadas em duas categorias principais: as que afetam o metabolismo e as que afetam o crescimento e o desenvolvimento.

Efeitos sobre o metabolismo

Os hormônios tireoidianos produzem aumento geral do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas e regulam esses processos na maioria dos tecidos, sendo que o T_3 é de três a cinco vezes mais ativo que o T_4 nesse aspecto (Fig. 34.4). Embora os hormônios tireoidianos controlem diretamente a atividade de algumas das enzimas do metabolismo de carboidratos, a maioria dos efeitos ocorre em conjunto com outros hormônios, como insulina, glucagon, glicocorticoides e catecolaminas. Ocorre aumento no consumo de oxigênio e na produção de calor, que se manifesta como aumento da taxa metabólica basal. Isso reflete a ação desses hormônios em tecidos como coração, rim, fígado e

músculo, mas não em outros, como gônadas, cérebro ou baço. A ação termogênica é importante como parte da resposta a ambientes frios. A administração de hormônio tireoidiano resulta no aumento da frequência e do débito cardíacos e em maior tendência a arritmias do tipo fibrilação atrial.

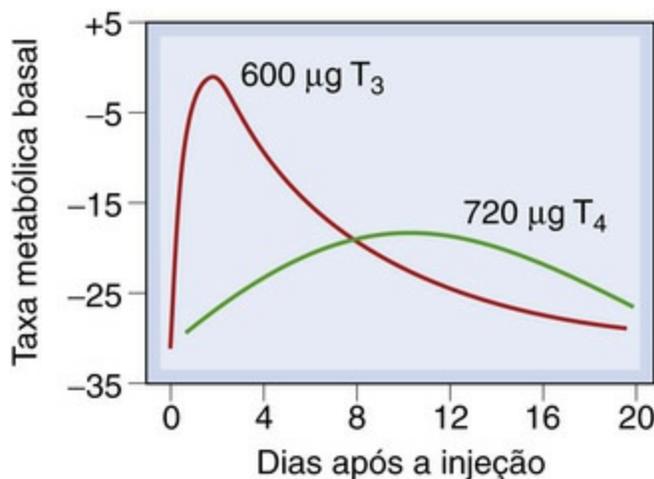


FIG. 34.4 Efeito de doses equimolares de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) sobre a taxa metabólica basal (TMB) em paciente com hipotireoidismo.

Observe que essa figura pretende ilustrar apenas as diferenças gerais do efeito; a tiroxina não é administrada clinicamente em dose única em *bolus* como mostrado aqui, mas, sim, em doses regulares diárias, de modo que o efeito seja somado até atingir um platô. As diferenças aparentes na potência, na verdade, representam diferenças na cinética, evidenciando o papel de pró-hormônio do T_4 . (Modificado de Blackburn et al., 1954.)

Efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento

Os hormônios da tireoide têm efeito crítico no crescimento, em parte por ação direta nas células, e também indiretamente, por influenciarem a produção de *hormônio do crescimento* e potencializarem seus efeitos nos tecidos-alvo. Eles são importantes para a resposta normal ao paratormônio (Cap. 36) e à calcitonina e para o desenvolvimento do esqueleto; eles também são essenciais ao crescimento e à maturação normais do sistema nervoso central.

Mecanismo de ação

Embora haja evidências de ações não genômicas (Bassett et al., 2003), esses hormônios da tireoide atuam através de receptores nucleares específicos (Cap. 3). Dois genes distintos, $TR\alpha$ e $TR\beta$, codificam várias isoformas de receptores com funções diferentes. O T_4 pode ser considerado pró-hormônio, pois, quando entra na célula, é convertido em T_3 , que, em seguida, liga-se a TR com grande afinidade. É provável que essa interação ocorra no núcleo, onde as isoformas de TR atuam, geralmente, como repressores constitutivos de genes-alvo. Quando o T_3 se liga, os receptores alteram sua conformação, o complexo correceptor é liberado, e um complexo coativador é recrutado, ativando a transcrição e

resultando na geração de RNAm e síntese proteica.

Transporte e metabolismo dos hormônios tireoidianos

Ambos os hormônios tireoidianos são transportados na corrente sanguínea ligados principalmente à globulina de ligação da tiroxina (TBG, do inglês, *thyroxine-binding globulin*). As concentrações plasmáticas desses hormônios podem ser medidas por radioimunoensaio e ficam em torno de aproximadamente 1×10^{-7} mol/l (T_4) e 2×10^{-9} mol/l, no caso do T_3 . Ambos são finalmente metabolizados nos tecidos-alvo, por desiodação, desaminação, descarboxilação e conjugação com os ácidos glicurônico e sulfúrico. O fígado é o principal local de metabolismo, e as formas livres e conjugadas são eliminadas em parte na bile e em parte na urina. A meia-vida de T_3 dura algumas horas, enquanto a de T_4 varia entre 3-4 dias no hipertireoidismo e 9-10 dias no hipotireoidismo.⁴ As anomalias no metabolismo desses hormônios podem ocorrer naturalmente ou ser induzidas por fármacos ou metais pesados, e isso pode originar várias condições clínicas (incomuns), como a “síndrome do T_3 baixo”.

Anomalias da função tireoidiana

As alterações da tireoide estão entre os distúrbios endócrinos mais comuns, sendo que a doença tireoidiana subclínica é particularmente comum na meia-idade e na idade avançada. São acompanhadas de vários sintomas extratireoidianos, particularmente no coração e na pele. Uma (rara) causa de disfunção da tireoide é o câncer. Várias outras alterações da tireoide apresentam base autoimune. O motivo definitivo para esse fenômeno ainda não está claro, mas pode estar relacionado com polimorfismos no gene do PDS, do fator de necrose tumoral (TNF)- α ou em outros genes. Independentemente da causa, em geral, a disfunção tireoidiana está associada ao aumento da glândula, conhecido como *bócio*. Tal como em outras doenças autoimunes, essas doenças da tireoide são mais comuns em mulheres do que em homens e ocorrem com mais frequência durante a gravidez (Cignini *et al.*, 2012).

Hipertireoidismo (tireotoxicose)

Na tireotoxicose, há secreção e atividade excessivas dos hormônios tireoidianos, o que resulta em taxa metabólica elevada, aumento da temperatura da pele e da sudorese e sensibilidade ao calor. Sintomas como nervosismo, tremor, taquicardia e aumento do apetite vêm associados à perda de peso. Há vários tipos de hipertireoidismo, mas apenas dois são frequentes: bócio tóxico difuso (também chamado de *doença de Graves*⁵ ou bócio exoftálmico) e bócio tóxico nodular.

O bócio tóxico difuso é uma doença autoimune órgão-específica causada por autoanticorpos ao receptor de TSH, que o ativa, aumentando a secreção de tiroxina. Também pode haver mutações ativas na constituição do receptor de TRH. Como indica o nome da doença, os pacientes com bócio exoftálmico apresentam protrusão do globo

ocular. A patogênese desse sinal ainda não é totalmente compreendida, mas imagina-se que ele seja causado pela presença de proteínas semelhantes ao receptor de TSH nos tecidos da órbita. Também ocorre sensibilidade aumentada a catecolaminas. O bócio tóxico nodular é causado por neoplasia benigna ou adenoma, e pode desenvolver-se em pacientes com bócio simples de longa duração. Essa condição, em geral, não apresenta exoftalmia concomitante. O fármaco antiarrítmico **amiodarona** (Cap. 21) é rico em iodo e pode causar tanto hipertireoidismo quanto hipotireoidismo. Alguns agentes de radiocontraste que contêm iodo, como o **ácido iopanoico** e seus congêneres, usados como meios de contraste para a visualização da vesícula biliar, também podem interferir no funcionamento da tireoide. O uso crônico de agentes psicotrópicos pode precipitar uma variedade de anomalias tireoidianas (Bou Khalil & Richa, 2011).

Bócio simples, não tóxico

O consumo prolongado de dieta deficiente em iodo leva ao aumento do TRH plasmático e, por fim, ao aumento no tamanho da glândula. Essa condição é conhecida como bócio simples ou não tóxico. Outra causa é a ingestão de *alimentos causadores de bócio* (p. ex., mandioca). Em geral, a tireoide aumentada produz quantidades normais de hormônio tireoidiano, embora, na deficiência grave de iodo, possa haver hipotireoidismo.

Hipotireoidismo

A atividade reduzida da tireoide resulta em hipotireoidismo e, nos casos graves, em *mixedema*. Essa doença também tem origem imunológica, e as manifestações incluem taxa metabólica baixa, fala arrastada, voz rouca e profunda, letargia, bradicardia, sensibilidade ao frio e comprometimento mental. Os pacientes também desenvolvem espessamento característico da pele (causado pela deposição subcutânea de glicosaminoglicanos), o que originou o termo mixedema. A *tireoidite de Hashimoto*, uma doença autoimune crônica na qual ocorre reação imune contra a tireoglobulina ou algum outro componente do tecido da tireoide, pode levar ao hipotireoidismo e ao mixedema. Os fatores genéticos desempenham papel importante. O tratamento dos tumores da tireoide com iodo radiativo é outra causa de hipotireoidismo.

A deficiência da função tireoidiana durante o desenvolvimento, que é a alteração endócrina mais prevalente no recém-nascido (um em 3.000-4.000 nascimentos) causa hipotireoidismo congênito,⁶ caracterizado pelo acentuado retardo do crescimento e deficiência mental.

Fármacos usados em doenças da tireoide

Hipertireoidismo

O hipertireoidismo pode ser tratado farmacológica ou cirurgicamente. Em geral, a cirurgia atualmente é usada apenas quando há problemas mecânicos decorrentes da compressão da traqueia pela tireoide. Nessas circunstâncias, é comum a remoção de

apenas parte do órgão. Embora o quadro de hipertireoidismo possa ser controlado com agentes antitireoidianos, esses fármacos não alteram os mecanismos autoimunes ou melhoram a exoftalmia associada à doença de Graves.

Iodo radiativo

O iodo radiativo é o tratamento de primeira linha do hipertireoidismo (particularmente nos Estados Unidos). O isótopo usado é o ^{131}I (geralmente na forma de sal de sódio), em geral na dose de 5-15 mCi. Quando administrado por via oral, é captado e processado pela tireoide da mesma maneira que a forma estável de iodeto, sendo, por fim, incorporado à tireoglobulina. O isótopo emite tanto radiação β quanto γ . As emissões γ passam através do tecido sem causar danos. Já as partículas β têm alcance muito curto; elas são absorvidas pelo tecido e exercem poderosa ação citotóxica, restrita às células dos folículos da tireoide, resultando em destruição significativa do tecido. O ^{131}I tem meia-vida de 8 dias; assim, em 2 meses sua radioatividade terá efetivamente desaparecido. É administrado em dose única, mas o início do efeito citotóxico sobre a glândula ocorre em 1-2 meses e ainda leva mais 2 meses para atingir o efeito máximo.



A tireoide

- Os hormônios da tireoide, tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), são sintetizados por iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina no interior da luz dos folículos da tireoide.
 - A síntese e a secreção hormonal são reguladas pelo hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina) e influenciadas pelo iodeto plasmático.
 - Há grande reserva de T_4 no corpo; esse hormônio apresenta baixa reciclagem (*turnover*) e se encontra principalmente na circulação.
 - Há pequena reserva de T_3 no corpo; esse hormônio tem uma reciclagem (*turnover*) rápida e se encontra principalmente no meio intracelular.
 - No interior das células, o T_4 é convertido em T_3 , que interage com um receptor nuclear para regular a transcrição gênica.
 - Ações do T_3 e do T_4 :
 - estímulo do metabolismo, elevando o consumo de oxigênio e a taxa metabólica;
 - regulação do crescimento e desenvolvimento.
- As anormalidades da função tireoidiana incluem:
 - hipertireoidismo (tireotoxicose); bócio tóxico difuso ou bócio tóxico nodular;
 - hipotireoidismo; em adultos, causa o mixedema; em crianças, retardo grave de crescimento e deficiência mental;
 - bócio simples não tóxico, causado pela deficiência de iodo na dieta, geralmente com função tireoidiana normal.

Depois do tratamento com iodo radiativo, ocorrerá hipotireoidismo, particularmente em pacientes com doença de Graves, mas esse distúrbio é facilmente controlado pela terapia de reposição com T_4 . O iodo radiativo não deve ser usado em crianças nem em

gestantes; nestas últimas, em razão do risco de danos ao feto. Teoricamente, existe aumento do risco de câncer na tireoide, mas isso não foi observado após o tratamento terapêutico.

A captação de ^{131}I e outros isótopos do iodo também é utilizada para diagnóstico, no teste da função da tireoide. Uma dose de rastreamento do isótopo é administrada por via oral ou intravenosa, e a quantidade acumulada pela tireoide é medida por um cintilógrafo γ posicionado sobre a glândula. Outro uso desse fármaco é no tratamento do câncer da tireoide.

Tioureileno

O grupo de fármacos tioureileno compreende o **carbimazol**, o **metimazol** e a **propiltiouracila**. Quimicamente, eles se relacionam com a tioureia, e o grupo tiocarbamida (S-C-N) é essencial para a atividade antitireoidiana.

Mecanismo de ação

Os tioureileno reduzem a liberação de hormônios tireoidianos e causam redução gradual dos sinais e sintomas da tireotoxicose, sendo que a taxa metabólica basal e a frequência cardíaca retornam ao normal em período de 3-4 semanas. Seu mecanismo de ação não é completamente compreendido, mas há evidências de que eles inibem a iodação dos resíduos de tirosil na tireoglobulina (Figs. 34.1 e 34.2). Imagina-se que eles paralitem as reações de oxidação catalisadas pela tireoperoxidase por atuarem como substratos para o suposto complexo peroxidase-iodo, inibindo competitivamente a interação com a tirosina. A propiltiouracila tem o efeito adicional de reduzir a desiodação do T_4 em T_3 nos tecidos periféricos.

Aspectos farmacocinéticos

Os tioureileno são administrados por via oral. O carbimazol é rapidamente convertido em metimazol, seu metabólito ativo, e se distribui pela água corporal, possuindo meia-vida plasmática de 6-15 horas. Uma dose média de carbimazol produz mais de 90% de inibição da incorporação de iodo à tireoide em 12 horas. Entretanto, a resposta clínica completa a esses e a outros fármacos antitireoidianos pode levar várias semanas (Fig. 34.5), em parte porque o T_4 tem meia-vida longa e também porque a tireoide pode ter grandes estoques do hormônio, que devem ser esgotados antes que a ação do fármaco possa manifestar-se por completo. A propiltiouracila age, supostamente, um pouco mais depressa devido ao seu efeito adicional de inibidor da conversão periférica de T_4 em T_3 .

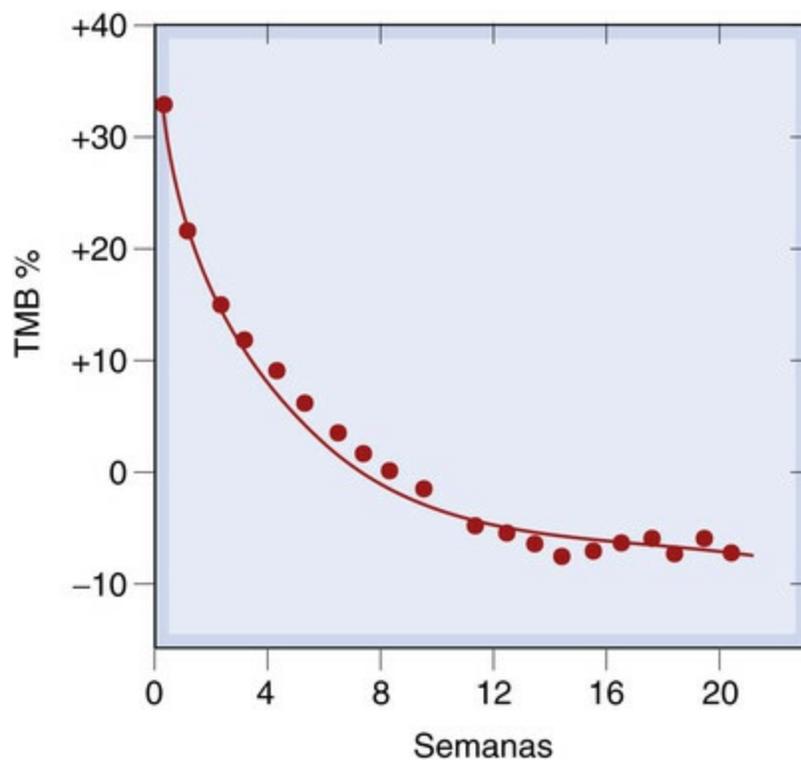


FIG. 34.5 Tempo de queda da taxa metabólica basal (TMB) durante o tratamento com fármaco antitireoideo, o carbimazol. A curva é exponencial, correspondendo à redução diária na TMB de 3,4%. (Modificado de Furth et al., 1963.)

Tanto o metimazol quanto a propiltiouracila atravessam a placenta e também são detectados no leite, mas esse efeito é menos pronunciado com a propiltiouracila, porque esse fármaco se liga mais fortemente às proteínas plasmáticas. Após a degradação, os metabólitos são eliminados na urina, sendo a propiltiouracila excretada mais depressa que o metimazol. Os tioureilenos podem acumular-se na tireoide.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos dos fármacos tioureilenos são a neutropenia e a agranulocitose (Cap. 24). Esse efeito é relativamente raro, com incidência de 0,1%-1,2%, e é reversível com a suspensão do tratamento. Os pacientes devem ser instruídos para avisar imediatamente caso apresentem algum sintoma (principalmente dor de garganta) e devem fazer hemogramas periódicos. Podem ocorrer também *rashes* (2%-25%) e outros sintomas incluindo cefaleias, náuseas, icterícia e dor articular.

Iodo/iodeto

O iodo é convertido, *in vivo*, em iodeto (I^-), que inibe temporariamente a liberação de hormônios tireoideos. Quando doses elevadas de iodo são administradas a pacientes com tireotoxicose, os sintomas desaparecem em 1-2 dias. Ocorre inibição da secreção dos hormônios tireoideos e, por período de 10-14 dias, intensa redução da vascularização da glândula, que fica menor e com consistência mais firme. Em geral, o iodo é administrado por via oral em solução com iodeto de potássio (“iodo de Lugol”). Com administração contínua, o efeito alcança seu máximo em 10-15 dias e, em seguida, diminui. O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido; pode inibir a iodação da

tireoglobulina, possivelmente por reduzir a geração de H_2O_2 , necessária para o processo.

As principais indicações do iodo/iodeto são o preparo de pacientes com hipertireoidismo para a ressecção cirúrgica da glândula e como parte do tratamento da crise tireotóxica grave (*tormenta tireoidiana*). Também é utilizado após exposição ao derrame acidental de iodo radioativo de reatores nucleares, para reduzir a captura dos isótopos radioativos na tireoide. Podem ocorrer reações alérgicas, que incluem angioedema, erupções cutâneas e febre medicamentosa. Lacrimejamento, conjuntivite, dor nas glândulas salivares e sintomas de resfriado são efeitos adversos relacionados com a dose e estão ligados à concentração de iodeto pelos mecanismos de transporte nas lágrimas e saliva.

Outros fármacos utilizados

Os antagonistas de receptor β -adrenérgico, por exemplo, o **propranolol** e o **nadolol** (Cap. 14), não são propriamente agentes antitireoidianos, mas são úteis na redução de vários dos sinais e sintomas do hipertireoidismo – taquicardia, arritmias, tremor e agitação. São usados no preparo de pacientes com tireotoxicose para a cirurgia, bem como na maioria dos pacientes com hipertireoidismo durante o período inicial de tratamento, enquanto os tioureílenos e o iodo radiativo atuam ou são empregados como parte do tratamento da crise aguda de hipertireoidismo. Os colírios que contêm **guanetidina**, um bloqueador noradrenérgico (Cap. 14), são usados para melhorar a exoftalmia do hipertireoidismo (que não é reduzida pelos fármacos antitireoidianos); ela atua no relaxamento do músculo liso inervado pelo simpático e que faz a retração da pálpebra. Os glicocorticoides (p. ex., **prednisolona** ou **hidrocortisona**) ou a descompressão cirúrgica podem ser necessários para reduzir a exoftalmia severa na doença de Graves. Alguns outros fármacos (p. ex., agentes colecistográficos ou antiepiléticos), assim como “interruptores endócrinos” ambientais,⁷ podem interferir na produção normal de hormônios tireoidianos.

Hipotireoidismo

Não existem fármacos que aumentem, especificamente, a síntese ou liberação dos hormônios tireoidianos. O único tratamento efetivo para o hipotireoidismo, a menos que a alteração seja causada pela deficiência de iodo (tratada com iodeto), é administrar os hormônios tireoidianos em si, como terapia de reposição. O T_4 (nome oficial: **levotiroxina**) e T_3 (nome oficial: **liotironina**) sintéticos, idênticos aos hormônios naturais, são administrados por via oral. A levotiroxina, como sal de sódio em doses de 50-100 $\mu\text{g}/\text{dia}$, é o fármaco de primeira linha normalmente escolhido. A ação da liotironina tem início mais rápido, mas duração menor. Esse fármaco é reservado, geralmente, para emergências como o coma mixedematoso, condição rara em que suas propriedades são vantajosas.

Em casos de superdosagem podem ocorrer efeitos adversos, que incluem, além dos sinais e sintomas de hipertireoidismo, o risco de ocorrência de *angina pectoris*, arritmias

cardíacas ou até insuficiência cardíaca. Os efeitos das superdosagens menos intensas são mais insidiosos; o paciente sente-se bem, mas ocorre aumento da reabsorção óssea, levando à osteoporose (Cap. 36).

A utilização de fármacos para o tratamento de câncer da tireoide (Kojic *et al.*, 2012) é um assunto para especialistas e não será abordado aqui.

A utilização de fármacos que atuam na tireoide encontra-se resumida no quadro correspondente.



Fármacos usados em doenças da tireoide

Fármacos usados no hipertireoidismo

- O *iodo radiativo* (^{131}I), administrado por via oral, é captado seletivamente pela tireoide e causa dano às células; emite radiação β de curto alcance, que afeta apenas as células foliculares da tireoide. Posteriormente, ocorre hipotireoidismo.
- Os *tioureílenos* (p. ex., **carbimazol**, **propiltiouracila**) reduzem a síntese de hormônios tireoidianos; o mecanismo é através da inibição da tireoperoxidase, reduzindo a iodação da tireoglobulina. Eles são administrados por via oral.
- O *iodo*, administrado por via oral em doses elevadas, reduz transitoriamente a secreção de hormônios da tireoide e diminui a vascularização da glândula.

Fármacos usados no hipotireoidismo

- A **levotiroxina** tem todas as ações da tiroxina endógena; é administrada por via oral.
- A **liotironina** tem todas as ações da tri-iodotironina; é administrada por via intravenosa.



Usos clínicos de fármacos que atuam na tireoide

Iodo radiativo

- Hipertireoidismo (doença de Graves, bócio tóxico multinodular).
- Recidiva de hipertireoidismo após falha do tratamento clínico ou cirúrgico.

Carbimazol ou propiltiouracila

- Hipertireoidismo (bócio tóxico difuso); é necessário pelo menos 1 ano de tratamento.
- Preparo para cirurgia no caso de bócio tóxico.
- Parte do tratamento da *tormenta tireoidiana* (hipertireoidismo muito grave); a **propiltiouracila** é a melhor opção. Os antagonistas β -adrenérgicos (p. ex., **propranolol**) também são usados.

Hormônios tireoidianos e iodo

- A **levotiroxina** (T_4) é a terapia de reposição padrão para o hipotireoidismo.
- A **liotironina** (T_3) é o tratamento de escolha para o coma mixedematoso.
- O iodo em solução aquosa de iodeto de potássio ("**iodo de Lugol**") é usado no curto prazo para controlar a tireotoxicose no pré-operatório. Reduz a vascularização da glândula.

Referências e leitura complementar

Bassett, J. H.D., Harvey, C. B., Williams, G. R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extranuclear actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003; 213:1–11. *(Uma excelente e abrangente revisão que trata das ações dos hormônios da tireoide por meio dos receptores nucleares, bem como de outras ações por meio dos receptores acoplados à proteína G e de outras vias)*

Blackburn, C. M., McConahey, W. M., Keating, F. R., Jr., Albert, A. Calorigenic effects of single intravenous doses of L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedematous persons. *J. Clin. Invest.* 1954; 33:819–824.

Bou Khalil, R., Richa, S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin. Neuropharmacol.* 2011; 34:248–255. *(Muitos pacientes que recebem medicamentos psicotrópicos apresentam problemas de tireoide. Este artigo aborda o papel desempenhado pelos antipsicóticos neste fenômeno)*

Braga, M., Cooper, D. S. Clinical review 129. Oral cholecystographic agents and the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86:1853–1860. *(Discute o efeito dos agentes utilizados nos diagnósticos por imagens sobre a função da tireoide)*

Cignini, P., Cafà, E. V., Giorlandino, C., Capriglione, S., Spata, A., Dugo, N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J. Prenat. Med.* 2012; 6:64–71. *(Mostra que taxas aumentadas de anomalias da tireoide têm sido vistas durante a gravidez e que muitas não são diagnosticadas. Também trata da gestão clínica destes casos)*

Furth, E. D., Becker, D. V., Schwartz, M. S. Significance of rate of response of basal metabolic rate and serum cholesterol in hyperthyroid patients receiving neomercazole and other antithyroid agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1963; 23:1130–1140.

Hadj Kacem, H., Rebai, A., Kaffel, N., et al. PDS is a new susceptibility gene to autoimmune thyroid diseases: association and linkage study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:2274–2280. *(Artigo interessante sobre a proteína transportadora da síndrome de Pendred e sua contribuição para a suscetibilidade à doença)*

Kahaly, G. J., Dillmann, W. H. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr. Rev.* 2005; 26:704–728. *(Uma revisão muito interessante sobre as ações cardíacas dos hormônios da tireoide; muitos detalhes históricos)*

Kelly, G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern. Med. Rev.* 2000; 5:306–333. *(Esta revisão enfoca o papel do metabolismo periférico na ação dos hormônios da tireoide)*

Kojic, K. L., Kojic, S. L., Wiseman, S. M. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2012; 12:345–357. *(Uma revisão que trata da farmacoterapia do tipo mais comum de câncer da tireoide, o carcinoma diferenciado da tireoide)*

Lazarus, J. H. Hyperthyroidism. *Lancet.* 1997; 349:339–343. *(Um "seminário" que trata da etiologia, das características clínicas, da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento)*

Lindsay, R. S. Hypothyroidism. *Lancet.* 1997; 349:413–417. *(Um "seminário" que destaca o tratamento do hipotireoidismo)*

Mastorakos, G., Karoutsou, E. I., Mizamtsidi, M., Creatsas, G. The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. *Endocrine*. 2007; 3:219–237. (Uma revisão das rupturas endócrinas e seus efeitos sobre a tireoide. Não se trata de uma unanimidade, mas é um tópico interessante)

Nilsson, M. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2001; 109:13–17. (Revisão útil e de fácil leitura do metabolismo do iodeto pela glândula tireoide)

Paschke, R., Ludgate, M. The thyrotropin receptor and its diseases. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:1675–1679. (Revisão dos aspectos da biologia do TSH e das doenças a ele associadas)

Roberts, C. G., Ladenson, P. W. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; 363:793–803. (Revisão fidedigna e acessível que trata dessa patologia da tireoide)

Schmutzler, C., Kohrle, J. Implications of the molecular characterization of the sodium–iodide symporter (NIS). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1998; 106:S1–S10. (Discute as implicações diagnósticas e terapêuticas das informações hoje disponíveis resultantes da clonagem do cotransportador de NIS)

Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291:228–238. (Discute e revisa os detalhes do tratamento da doença subclínica da tireoide; de interesse primordial para os estudantes de medicina)

Yen, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev.* 2001; 81:1097–1142. (Revisão abrangente da interação entre hormônio da tireoide e receptor e dos efeitos do hormônio da tireoide sobre os tecidos alvos)

Zhang, J., Lazar, M. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62:439–466. (Revisão detalhada dos aspectos moleculares da interação hormônio da tireoide-receptor)

¹Chamada assim por estar envolvida na fisiopatologia da *síndrome de Pendred*, cujo nome é derivado do médico inglês que descreveu pela primeira vez esta forma de bócio familiar autossômica recessiva, associada à surdez neurosensorial.

²Em determinadas circunstâncias, podem ocorrer também outros sistemas de controle. Demonstrou-se em animais a presença de uma alça “longa de retroalimentação”, através da qual T₃/T₄ podem atuar no hipotálamo para reduzir o TSH.

³“Pesçoço de *derbyshire*” foi o nome atribuído a essa condição em uma região do Reino Unido, onde as fontes alimentares de iodo eram escassas.

⁴Por essa razão, a correção do hipotireoidismo pela administração de T₄ leva 2-3 semanas até atingir o equilíbrio.

⁵Depois que um médico em Dublin associou “palpitações violentas e prolongadas em mulheres” ao aumento da tireoide. Anteriormente, as reclamações de mulheres jovens de palpitações e “nó” na garganta eram atribuídas à histeria.

⁶O termo antigo para essa condição, *cretinismo*, não é mais usado.

⁷Compostos produzidos pelo homem, como herbicidas ou pesticidas (p. ex., bifenis policlorados), que se espalham pelo ambiente e são ingeridos em alimentos. O sistema endócrino é particularmente sensível a eles, principalmente durante o desenvolvimento.

O sistema reprodutor

Considerações gerais

Neste capítulo, descreveremos o controle endócrino dos sistemas reprodutores feminino e masculino, como base para o entendimento das ações dos fármacos na reposição dos hormônios sexuais, contracepção, tratamento para infertilidade, administração no parto e tratamento da disfunção erétil.

Introdução

Os fármacos que afetam a reprodução (por prevenir a concepção e, mais recentemente, para tratar a infertilidade) transformaram a sociedade nos últimos 50 anos. Neste capítulo, abordaremos de forma breve os pontos de maior destaque na endocrinologia reprodutiva, como base para o entendimento de diferentes fármacos importantes que funcionam nos sistemas reprodutivos masculino e feminino. Esses fármacos são usados para contracepção, para tratamento de infertilidade, para reposição de hormônios sexuais e na prática da obstetrícia, para influenciar o parto. O princípio da retroalimentação (*feedback*) negativa é descrito, fundamental para o entendimento de como os hormônios interagem para controlar a reprodução¹ – muitos fármacos, incluindo agentes usados para prevenir ou assistir a concepção, trabalham influenciando os mecanismos de retroalimentação negativa. Este capítulo é concluído com uma seção sobre disfunção erétil.

Controle endócrino da reprodução

O controle hormonal dos sistemas reprodutores no homem e na mulher envolve esteroides sexuais das gônadas, peptídeos hipotalâmicos e gonadotrofinas glicoproteicas da adeno-hipófise.

Controle neuro-hormonal do sistema reprodutor feminino

O aumento da secreção de hormônios do hipotálamo e da adeno-hipófise ocorre em meninas na puberdade, estimulando a secreção de estrógenos pelos ovários. Isso causa a maturação dos órgãos reprodutores e o desenvolvimento das características sexuais secundárias, assim como o crescimento acelerado, seguido do fechamento das epífises dos ossos longos. A partir de então, os esteroides sexuais, *estrógenos* e *progesterona*, estão

envolvidos no ciclo menstrual e na gravidez. As Figuras 35.1 e 35.2 mostram um esquema simplificado.

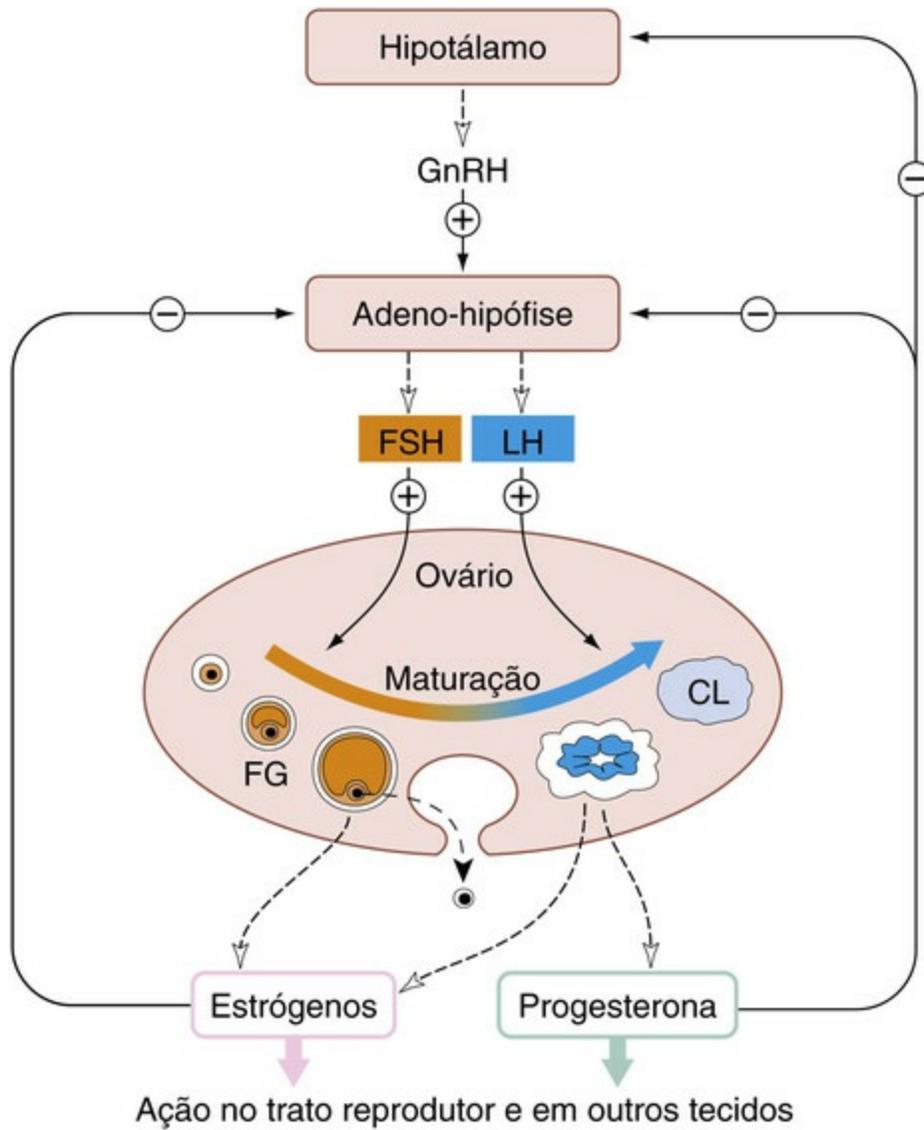


FIG. 35.1 Controle hormonal do sistema reprodutor feminino. O folículo de Graaf (FG) é mostrado em desenvolvimento à esquerda, evoluindo para formar o corpo lúteo (CL) à direita, após o ovócito (•) ter sido liberado. FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante.

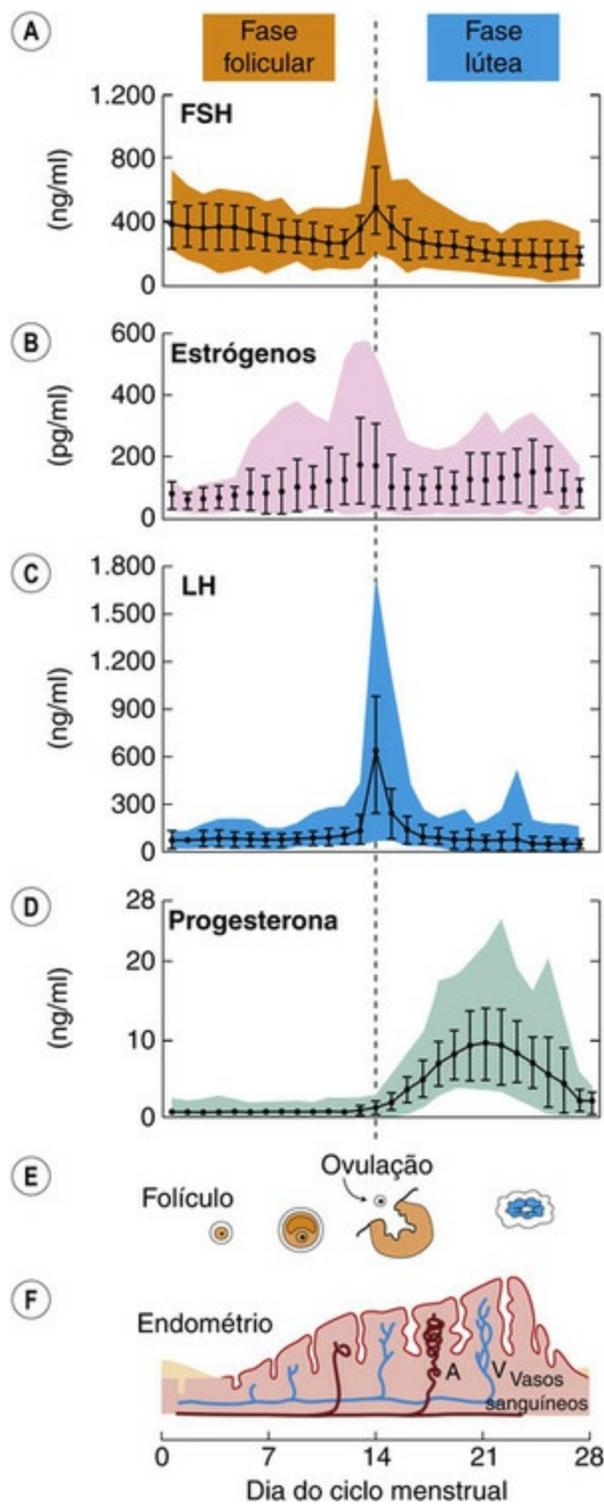


FIG. 35.2 Concentrações plasmáticas de hormônios ovarianos e gonadotrofinas em mulheres durante ciclos menstruais normais.

Os valores são a média \pm desvio-padrão de 40 mulheres. As áreas sombreadas indicam a extensão inteira das observações. Dia 1 é o início da menstruação. E e F mostram, na forma de diagrama, as mudanças no folículo ovariano e no endotélio durante o ciclo. Ovulação no dia 14 do ciclo menstrual ocorre com o pico de hormônio luteinizante (LH) na metade do ciclo, representado pela linha tracejada vertical. A, arteríolas, FSH, hormônio folículo-estimulante; V, vênulas. (Conforme van de Wiele R L, Dyrenfurth I 1974 Pharmacol Rev 25, 189–217.)

O ciclo menstrual começa com a menstruação, que perdura por 3-6 dias, durante a qual a camada superficial do endométrio uterino é eliminada. O endométrio regenera-se durante a fase folicular do ciclo, após o término do fluxo menstrual. Um fator liberador, o *hormônio liberador de gonadotrofina* (GnRH, do inglês, *gonadotrophin-releasing hormone*), é secretado por neurônios peptidérgicos do hipotálamo, que os libera de modo pulsátil,

cerca de uma descarga por hora. O GnRH estimula a adeno-hipófise a liberar hormônios gonadotróficos (Fig. 35.1) – *hormônio folículo-estimulante* (FSH, do inglês, *follicle-stimulating hormone*) e *hormônio luteinizante* (LH, do inglês, *luteinising hormone*). Estes atuam nos ovários para promover o desenvolvimento de pequenos grupos de folículos, cada um contendo um óvulo. Um dos folículos desenvolve-se mais rapidamente que os outros e forma o folículo de Graaf (Figs. 35.1 e 35.2E), que secreta estrógenos, e o restante se degenera. O folículo de Graaf maduro consiste em células da teca e granulosas dispostas ao redor de um centro preenchido por líquido, dentro do qual está o óvulo. Os estrógenos são responsáveis pela fase proliferativa da regeneração endometrial, que ocorre de 5 a 6 dias até a metade do ciclo (Fig. 35.2B,F). Durante essa fase, o endométrio aumenta em espessura e vascularização, e no pico de secreção de estrógeno há secreção cervical abundante de muco, de pH 8-9, rico em proteínas e carboidratos, que facilita a entrada dos espermatozoides. O estrógeno tem efeito de retroalimentação negativa na adeno-hipófise, diminuindo a liberação de gonadotrofina tanto durante a administração crônica de estrógeno como na contracepção oral (págs. 433-434). Em contraste, a secreção endógena elevada de estrógeno exatamente antes da metade do ciclo sensibiliza as células liberadoras de LH da hipófise à ação do GnRH e induz o surto de secreção de LH na metade do ciclo (Fig. 35.2C). Isso causa rápido inchaço e ruptura do folículo de Graaf, resultando na ovulação. Se a fertilização ocorre, o óvulo fertilizado desce as tubas uterinas em direção ao útero, começando a dividir-se no trajeto.

Estimuladas pelo LH, as células do folículo rompido proliferam-se e desenvolvem-se no *corpo lúteo*, que secreta progesterona. A progesterona atua, por sua vez, no endométrio preparado pelo estrógeno, estimulando a fase secretória do ciclo, que se traduz em endométrio suscetível à implantação do óvulo fertilizado. Durante essa fase, o muco cervical torna-se mais viscoso, menos alcalino e, em geral, menos oportuno para o espermatozoide. A progesterona exerce retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise, diminuindo a liberação de LH. Ela também tem efeito termogênico, causando, por ocasião da ovulação, elevação da temperatura corporal em cerca de 0,5 °C, sendo mantida até o final do ciclo.

Se não ocorre a implantação de um óvulo fertilizado, a secreção de progesterona para, desencadeando a menstruação. Se a implantação ocorre, o corpo lúteo continua a secretar progesterona e, pelo seu efeito no hipotálamo e na adeno-hipófise, previne uma ovulação adicional. O córion (um antecessor da placenta) secreta gonadotrofina coriônica humana (HCG, do inglês, *human chorionic gonadotropin*), que mantém o revestimento do útero durante a gravidez. Por motivos que não são óbvios fisiologicamente, a HCG tem uma ação farmacológica adicional na estimulação da ovulação, explorada terapêuticamente no tratamento da infertilidade (pág. 433). À medida que a gravidez prossegue, a placenta desenvolve outras funções hormonais e secreta uma variedade de hormônios, incluindo gonadotrofinas, progesterona e estrógenos. A progesterona secretada durante a gravidez controla o desenvolvimento do alvéolo secretor da glândula mamária, enquanto o estrógeno estimula os ductos lactíferos. Após o parto, o estrógeno, juntamente com a prolactina (Cap. 33), é responsável pela estimulação e manutenção da lactação, enquanto doses suprafisiológicas de estrógeno suprimem a lactação.

Os estrógenos, progestágenos (fármacos progesterona-símiles), andrógenos e as gonadotrofinas são descritas a seguir – ver a [Figura 35.3](#) para vias bioquímicas.

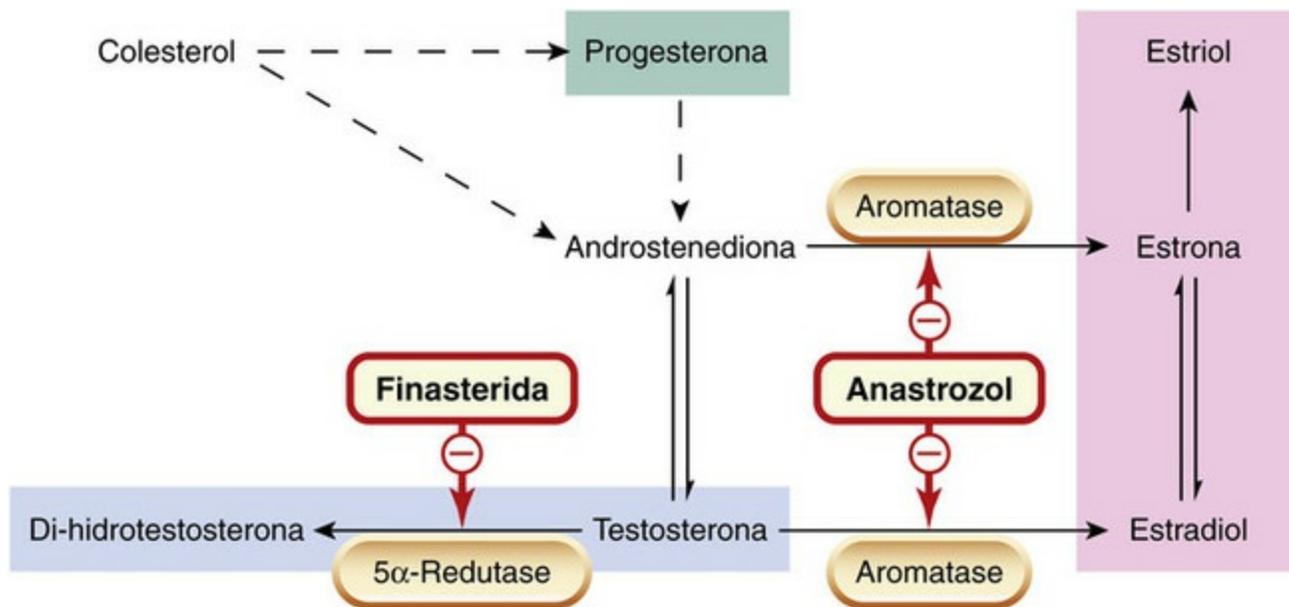


FIG. 35.3 A via biossintética para andrógenos e estrógenos, com os locais de ação dos fármacos. (Ver também a [Fig. 33.5](#).) A finasterida é usada na hiperplasia prostática benigna; e o anastrozol, para tratar o câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas.

Controle neuro-hormonal do sistema reprodutor masculino

Como nas mulheres, os hormônios do hipotálamo, da adeno-hipófise e das gônadas controlam o sistema reprodutor masculino. Um esquema simplificado é mostrado na [Figura 35.4](#). O GnRH controla a secreção das gonadotrofinas pela adeno-hipófise. Essa secreção não é cíclica, como a observada em mulheres que menstruam, embora seja pulsátil em ambos sexos, como outros hormônios da adeno-hipófise ([Cap. 33](#)). O FSH é responsável pela integridade dos túbulos seminíferos e, após a puberdade, é importante na gametogênese por sua ação nas células de Sertoli, que cuidam e sustentam o desenvolvimento dos espermatozoides. O LH, que no sexo masculino é também chamado de *hormônio estimulante de célula intersticial* (ICSH, do inglês, *interstitial cell-stimulating hormone*), estimula as células intersticiais (células de Leydig) para secretar andrógenos – em particular a *testosterona*. A secreção de LH/ICSH começa na puberdade, e a secreção consequente de testosterona causa a maturação dos órgãos reprodutores e o desenvolvimento das características sexuais secundárias. Depois disso, a função primária da testosterona é a manutenção da espermatogênese e, com isso, da fertilidade – ação mediada pelas células de Sertoli. A testosterona é também importante na maturação dos espermatozoides quando eles passam através do epidídimo e do ducto deferente. Uma ação posterior é o efeito de retroalimentação na adeno-hipófise, modulando sua sensibilidade ao GnRH e, assim, influenciando a secreção do LH/ICSH. A testosterona exerce efeitos anabólicos pronunciados, causando o desenvolvimento da musculatura e o aumento do crescimento ósseo, que resulta em estirão de crescimento puberal, seguido

do fechamento das epífises dos ossos longos.



Controle hormonal do sistema reprodutor feminino

- O ciclo menstrual começa com a menstruação.
- O hormônio liberador de gonadotrofina, secretado pelo hipotálamo, age na hipófise anterior, que libera o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH).
- O FSH e o LH estimulam o desenvolvimento do folículo no ovário. O FSH é o hormônio principal que estimula a liberação de estrógeno. O LH estimula a ovulação na metade do ciclo e é o principal hormônio que controla a secreção subsequente de progesterona pelo corpo lúteo.
- O estrógeno controla a fase proliferativa do endométrio e tem efeitos de retroalimentação negativa na hipófise anterior. A progesterona controla a fase secretora posterior e tem efeitos de retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise anterior.
- Se um óvulo fertilizado se implanta, o corpo lúteo continua a secretar a progesterona.
- Após a implantação, a gonadotrofina coriônica humana (HCG) do córion torna-se importante e, posteriormente, durante a gravidez, a progesterona, a HCG e outros hormônios são secretados pela placenta.

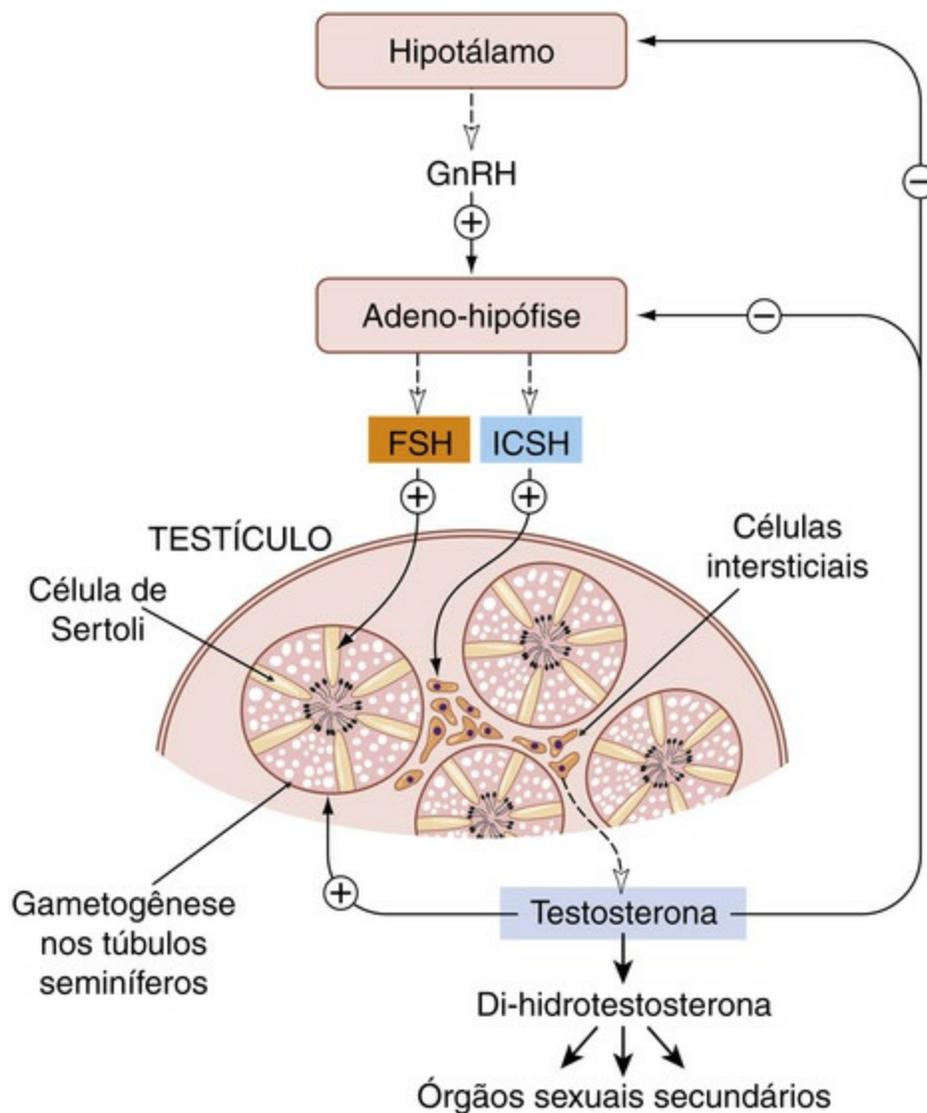


FIG. 35.4 Controle hormonal do sistema reprodutor masculino. FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; ICSH, hormônio estimulante de célula intersticial.

A secreção de testosterona é principalmente controlada pelo LH/ICSH, mas o FSH também tem seu papel, possivelmente pela liberação de um fator similar ao GnRH pelas células de Sertoli, que são seu alvo primário. As células intersticiais, que sintetizam a testosterona, também possuem receptores para prolactina e podem influenciar a produção de testosterona pelo aumento do número de receptores para LH/ICSH.

Efeitos comportamentais dos hormônios sexuais

Além de controlar o ciclo menstrual, os esteroides sexuais afetam o comportamento sexual. Dois tipos de controle são reconhecidos: o *organizacional* e o *ativacional*.

O controle *organizacional* refere-se ao fato de a diferenciação sexual do cérebro poder ser permanentemente alterada pela presença ou ausência de esteroides sexuais em estágios-chave do desenvolvimento. Em ratos, a administração de andrógenos a fêmeas, poucos dias após o nascimento, resulta na virilização do comportamento em longo prazo. Por outro lado, a castração neonatal de ratos machos causa o desenvolvimento de comportamento feminino. O desenvolvimento do cérebro, na ausência de hormônios sexuais, segue a linha feminina, mas assume o padrão masculino quando o hipotálamo é

exposto a andrógenos em um estágio-chave do desenvolvimento. Tem sido demonstrado que a virilização do comportamento de ninhadas de primatas fêmeas não humanas, após a administração de andrógenos, é similar, mas pouco completa, e provavelmente também ocorre em humanos se mulheres grávidas são expostas a excesso de andrógenos.

O efeito *ativacional* dos esteroides sexuais refere-se à sua habilidade em modificar o comportamento sexual após o desenvolvimento completo do cérebro. Em geral, os estrógenos e os andrógenos aumentam a atividade sexual no sexo apropriado. A **ocitocina**, que é importante durante o parto (pág. 435), também tem papel nos comportamentos de acasalamento e maternidade, e sua ação no sistema nervoso central é regulada pelos estrógenos (Cap. 33).

Fármacos que afetam a função reprodutora

Estrógenos

Os estrógenos são sintetizados pelo ovário e pela placenta e, em pequenas quantidades, pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal. A substância inicial para a síntese de estrógeno (e de outros esteroides) é o colesterol. Os precursores imediatos para os estrógenos são substâncias androgênicas – androstenediona ou testosterona (Fig. 35.3). Há três estrógenos endógenos principais nos humanos: *estradiol*, *estrona* e *estriol* (Fig. 35.3). O estradiol é o principal e mais potente estrógeno secretado pelo ovário. No começo do ciclo menstrual, a concentração plasmática é de 0,2 nmol/l, aumentando para ~2,2 nmol/l na metade do ciclo.

Ações

Os estrógenos agem junto com a progesterona, induzindo a síntese de receptores de progesterona no útero, vagina, adeno-hipófise e hipotálamo. Por outro lado, a progesterona diminui a expressão de receptores de estrógenos no trato reprodutor. A *prolactina* (Cap. 33) também influencia a ação dos estrógenos, aumentando o número de receptores desses hormônios na glândula mamária, mas não tem efeito na expressão de receptores de estrógeno no útero.

Os efeitos dos estrógenos exógenos dependem do estágio de maturidade sexual quando de sua administração:

- No hipogonadismo primário: os estrógenos estimulam o desenvolvimento de características sexuais secundárias e aceleram o crescimento.
- Em adultas com amenorreia primária: os estrógenos, administrados clinicamente com um progestágeno, induzem um ciclo artificial.
- Em mulheres sexualmente maduras: os estrógenos (com a progesterona) são contraceptivos.
- Durante ou após a menopausa: a reposição de estrógeno previne os sintomas da menopausa e a perda óssea.

Os estrógenos têm várias ações metabólicas, incluindo mineralocorticoides (retenção de sais e água) e ações anabólicas discretas. Eles aumentam as concentrações plasmáticas

de lipoproteínas de alta densidade, um efeito potencialmente benéfico (Cap. 23) que pode contribuir para o risco relativamente baixo de doenças ateromatosas em mulheres em pré-menopausa, comparadas com homens da mesma idade. Entretanto, os estrógenos também aumentam a coagulação sanguínea e aumentam o risco de tromboembolia.

Mecanismo de ação

Os estrógenos se ligam a receptores nucleares, como outros hormônios esteroides (Cap. 3). Existem pelo menos dois tipos adicionais de receptores para estrógenos, chamados de ER α e ER β . A ligação é seguida pela interação dos complexos resultantes com pontos nucleares e efeitos genômicos subsequentes. Além desses receptores intracelulares “clássicos”, alguns efeitos estrogênicos, em particular suas ações vasculares rápidas, são iniciados pela interação com receptores de membrana, incluindo o receptor de estrógeno acoplado à proteína G (GPER, do inglês, *G protein-coupled [o]estrogen receptor*; ver revisão de Nilsson *et al.*, 2011). A vasodilatação aguda causada por 17- β -estradiol é mediada por óxido nítrico, e um estrógeno de origem vegetal (fitoestrógeno) chamado de **genisteína** (seletivo para ER β , além de exercer efeitos bastante distintos de inibição da proteína quinase C) é tão potente quanto o 17 β -estradiol nesse aspecto (Walker *et al.*, 2001). Os moduladores de receptores de estrógenos (agonistas e antagonistas seletivos de receptor de estrógeno) são mencionados adiante.

Preparações

Muitas preparações (oral, transdérmica, intramuscular, implantável e tópica) de estrógenos são viáveis com ampla classe de indicações. Essas preparações incluem estrógenos naturais (p. ex., **estradiol**, **estriol**) e sintéticos (p. ex., **mestranol**, **etinilestradiol**, **dietilestilbestrol**). Os estrógenos são apresentados como agentes isolados ou associados a progestágenos.

Aspectos farmacocinéticos

Os estrógenos naturais, assim como os sintéticos, são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal; no entanto, após a absorção, os estrógenos naturais são rapidamente metabolizados pelo fígado, enquanto os estrógenos sintéticos são degradados mais devagar. Ocorrem graus variáveis de recirculação êntero-hepática. Os estrógenos são, em sua maioria, absorvidos depressa pela pele e pelas mucosas. Eles podem ser administrados como cremes intravaginais ou óvulos vaginais, para efeito local. No plasma, os estrógenos naturais ligam-se à albumina e a uma globulina ligante de esteroides sexuais. Os estrógenos naturais são eliminados na urina como glicuronídeos e sulfatos.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos estrógenos variam desde os comuns e triviais até aos fatais mas raros: sensibilidade da mama, náuseas, vômito, anorexia, retenção de sal e água resultando em edema, e risco aumentado de tromboembolia. Mais detalhes sobre os efeitos adversos dos contraceptivos são assinalados a seguir.

Usados de modo intermitente para terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, os estrógenos causam sangramento semelhante ao da menstruação. Os estrógenos causam hiperplasia endometrial associada clinicamente à progesterona. Quando administrados em machos, os estrógenos resultam em feminização.

A administração de estrógenos em mulheres grávidas pode causar anomalias genitais no recém-nascido. O carcinoma da vagina era mais comum em mulheres jovens cujas mães receberam, no início da gravidez, dietilestilbestrol na tentativa mal orientada de evitar o aborto (Cap. 57).

Os usos clínicos dos estrógenos e antiestrógenos encontram-se resumidos no quadro (pág. 429). Além disso, ver a seção a seguir sobre a terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH).

Modulador do receptor de estrógeno

O **raloxifeno**, um “modulador seletivo do receptor de estrógeno” (SERM, do inglês, *selective oestrogen receptor modulator*), tem efeitos antiestrogênicos na mama e no útero, mas efeitos estrogênicos nos ossos, no metabolismo lipídico e na coagulação sanguínea. Ele é usado na prevenção e no tratamento da osteoporose pós-menopausa (Cap. 36) e reduz a incidência do câncer de mama, positivo para receptor de estrógeno, de forma semelhante ao **tamoxifeno**, mas com menos eventos adversos (Barret-Connor *et al.*, 2006; Vogel *et al.*, 2006). A *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano semelhante à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, apoia seu uso para a redução do risco de câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, e em mulheres pós-menopausa com alto risco para desenvolvimento de câncer de mama invasivo. Ao contrário do estrógeno, não previne as ondas de calor da menopausa.

O tamoxifeno tem ação antiestrogênica no tecido mamário, mas ações estrogênicas nos lipídeos plasmáticos, no endométrio e nos ossos. Ele produz efeitos adversos leves, semelhantes aos dos estrógenos consistentes com a atividade de agonista parcial. O complexo de receptor tamoxifeno-estrógeno não se dissocia rapidamente, por isso há interferência na reciclagem dos receptores.

O tamoxifeno exerce suprarregulação sobre o fator de crescimento transformante- β (TGF- β , do inglês, *transforming growth factor- β*), uma citocina que retarda a progressão da malignidade e que também desempenha um papel no controle do balanço entre osteoblastos produtores da matriz óssea e osteoclastos que reabsorvem o osso (Cap. 36).

O uso do tamoxifeno para tratar e prevenir o câncer de mama é discutido adiante, no [Capítulo 56](#).

Antiestrógenos

Os antiestrógenos competem com os estrógenos naturais pelos receptores nos órgãos-alvo; além dos SERMs (raloxifeno, tamoxifeno), que são agonistas parciais em alguns tecidos e antagonistas em outros, existem fármacos que são puramente antagonistas dos receptores de estrógenos.

O **clomifeno** inibe a ligação do estrógeno na adeno-hipófise, por isso impede a retroalimentação negativa e aumenta de forma aguda a secreção do GnRH e de gonadotrofinas. Isso resulta na estimulação e no aumento dos ovários, no aumento da secreção de estrógenos e na indução da ovulação. Ele é usado no tratamento da infertilidade causada pela falta de ovulação. É comum o nascimento de gêmeos, mas a gravidez múltipla é incomum.

Ver o quadro clínico sobre estrógenos e antiestrógenos para um resumo dos usos clínicos.

Progestágenos

O hormônio progesteronal natural (progestágeno) é a progesterona (Figs. 35.2 e 35.3). Esta é secretada pelo corpo lúteo na segunda parte do ciclo menstrual e pela placenta durante a gravidez. Quantidades pequenas também são secretadas pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal.

Os progestágenos agem, como outros hormônios esteroidais, em receptores nucleares. A densidade dos receptores de progesterona é controlada pelos estrógenos (pág. 428).

Preparações

Há dois grupos principais de progestágenos:

1. O hormônio que ocorre naturalmente e seus derivados (p. ex., **hidroxiprogesterona**, **medroxiprogesterona**, **didrogesterona**). A progesterona em si é praticamente inativa por via oral, por causa do metabolismo hepático pré-sistêmico. Dispõe-se de outros derivados para a administração oral, injeção intramuscular ou aplicação via vagina ou reto.
2. Derivados da testosterona (p. ex., **noretisterona**, **norgestrel** e **etinodiol**) podem ser administrados oralmente. Os dois primeiros têm alguma atividade androgênica e são metabolizados em produtos estrogênicos. Os mais novos progestágenos usados na contracepção incluem **desogestrel** e **gestodeno**; eles podem ter menos efeitos adversos sobre os lipídeos que o etinodiol e podem ser utilizados em mulheres que tiveram efeitos adversos expressivos, tais como acne, depressão ou sangramento inesperado, com fármacos mais antigos. Todavia, esses fármacos mais recentes têm sido associados a riscos mais elevados de doença tromboembólica venosa (ver adiante).



Estrógenos e antiestrógenos

- Os estrógenos endógenos são o estradiol (o mais potente), a estrona e o estriol; existem numerosas formas sintéticas exógenas (p. ex., o **etinilestradiol**).
 - O mecanismo de ação envolve interação com os receptores nucleares (ER α e ER β) nos tecidos-alvo, o que resulta na modificação da transcrição gênica. Alguns dos rápidos efeitos vasculares dos estrógenos são mediados por um receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER).
 - Seus efeitos farmacológicos dependem da maturidade sexual do receptor:

- antes da puberdade, estimulam o desenvolvimento das características sexuais secundárias;
- dados ciclicamente a mulheres adultas, induzem um ciclo menstrual artificial e são usados para contracepção;
- dados durante ou após a menopausa, previnem os sintomas da menopausa e protegem contra a osteoporose, mas aumentam a tromboembolia.

- Antiestrógenos são antagonistas competitivos ou agonistas parciais. O **tamoxifeno** é usado no câncer de mama dependente de estrógeno. O **clomifeno** induz a ovulação pela inibição dos efeitos da retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise anterior.
- Fármacos seletivos que são agonistas de estrógenos em alguns tecidos, mas antagonistas em outros, estão sendo desenvolvidos. O **raloxifeno**, por exemplo, é usado para tratar e prevenir a osteoporose.



Usos clínicos dos estrógenos e antiestrógenos

Estrógenos

- Terapia de reposição:
 - insuficiência ovariana primária (p. ex., síndrome de Turner);
 - insuficiência ovariana secundária (menopausa) para o rubor, o ressecamento vaginal e para preservar a massa óssea.
- Contracepção.
- Câncer de próstata e de mama (essas indicações foram suplantadas, em grande parte, por outras manipulações hormonais; ver [Cap. 56](#)).

Antiestrógenos

- Para tratar o câncer de mama sensível a estrógenos (**tamoxifeno**).
- Para induzir a ovulação (**clomifeno**) no tratamento da infertilidade.

Ações

As ações farmacológicas dos progestágenos são, em essência, as mesmas da progesterona, descritas anteriormente. Efeitos específicos relevantes à contracepção são detalhados a seguir.

Aspectos farmacocinéticos

A progesterona, após ser injetada, liga-se à albumina, mas não à globulina ligante de esteroides sexuais. Certa quantidade é estocada no tecido adiposo. Ela é metabolizada no fígado, e seus subprodutos, pregnenolona e pregnanodiol, são conjugados ao ácido glicurônico e eliminados na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos progestágenos incluem poucas ações androgênicas. Outros efeitos adversos incluem acne, retenção de líquido, mudança no peso, depressão,

mudança na libido, desconforto na mama, sintomas pré-menstruais, ciclos menstruais irregulares e sangramento inesperado. Há incidência aumentada de tromboembolia.

Os usos clínicos dos progestágenos estão resumidos adiante no quadro.

Antiprogestágenos

A **mifepristona** é agonista parcial dos receptores de progesterona. Ela sensibiliza o útero para a ação das prostaglandinas. Ela é administrada oralmente e tem meia-vida plasmática de 21 horas. A mifepristona é usada em combinação com uma prostaglandina (p. ex., **gemeprosta**; ver pág. 436) como alternativa médica para a interrupção cirúrgica da gravidez (ver quadro clínico, ao lado).

Terapia de reposição hormonal na pós-menopausa

Na menopausa, seja natural ou induzida cirurgicamente, a função ovariana diminui e os níveis de estrógenos caem. Há longa história de discórdias com relação aos prós e contras da terapia de reposição hormonal (TRH) nesse contexto, sendo que a recomendação predominante sofreu várias revisões ao longo dos anos (Davis *et al.*, 2005). A TRH geralmente envolve a administração cíclica ou contínua de doses reduzidas de um ou mais estrógenos, com ou sem um progestágeno. A TRH de curto prazo tem alguns benefícios claros e simples:

- melhora dos sintomas causados pelos estrógenos reduzidos, por exemplo, “ondas de calor” e ressecamento vaginal;
- prevenção e tratamento da osteoporose, mas outros fármacos são frequentemente preferíveis para isso (Cap. 36).

A reposição com estrógeno não reduz o risco de doença cardíaca coronariana, apesar dos indícios iniciais; tampouco há evidências de que diminua o declínio relacionado com a idade na função cognitiva. As desvantagens incluem:

- sangramento cíclico intenso;
- efeitos adversos relacionados com a progesterona (ver adiante);
- risco aumentado de câncer endometrial, se o estrógeno for administrado sem oposição da progesterona;
- risco aumentado de câncer de mama, relacionado com a duração do uso da TRH, desaparecendo dentro de 5 anos após o término;
- risco aumentado de doença tromboembólica venosa (risco aproximadamente duplo em mulheres em uso de TRH combinada por 5 anos).

Ver os *links* na lista de referências para melhor quantificação dos riscos de câncer (de mama, do endométrio, do ovário), tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e doença da artéria coronária em relação à idade e à duração da TRH.

Os estrógenos usados na TRH podem ser administrados oralmente (estrógenos, estradiol, estriol conjugados), pela vagina (estriol), através de discos transdérmicos (estradiol) ou através de implantes subcutâneos (estradiol). A **tibolona** destaca-se no tratamento de curto período dos sintomas da deficiência de estrógeno. Ela tem atividade estrogênica, progestagênica e pouco androgênica, podendo ser usada continuamente sem

a progesterona cíclica (evitando a inconveniência do sangramento quando de sua retirada).



Progestágenos e antiprogestágenos

- O hormônio endógeno é a progesterona. Exemplos de fármacos sintéticos são o derivado da progesterona, **medroxiprogesterona** e o derivado da testosterona, a **noretisterona**.
- O mecanismo de ação envolve ligação com receptores intracelulares e alteração da expressão gênica, como para outros hormônios esteroidais. Os estrógenos estimulam a síntese de receptores de progesterona, enquanto a progesterona inibe a síntese dos receptores de estrógenos.
- Os principais usos terapêuticos são para contracepção oral e esquemas de reposição de estrógenos, bem como para o tratamento da endometriose.
- A **mifepristona**, um antiprogestágeno, em combinação com análogos da progesterona, é uma alternativa médica eficaz para a interrupção cirúrgica no início da gravidez.



Usos clínicos dos progestágenos e de antiprogestágenos

Progestágenos

- Contracepção:
 - com o **estrógeno**, na *contracepção oral combinada*;
 - como *contraceptivo oral apenas com progesterona*;
 - para contracepção com progesterona isoladamente, em forma *injetável* ou *de implante*;
 - como parte do sistema contraceptivo intrauterino.
- Combinado com **estrógenos** para a *terapia de reposição de estrógenos* em mulheres com o útero intacto, no sentido de prevenir hiperplasia endometrial e carcinoma.
- Para *endometriose*.
- No *carcinoma endometrial*; seu uso no câncer de mama e renal tem diminuído.
- Usos menos validados incluem várias doenças menstruais.

Antiprogestágenos

- Interrupção clínica da gravidez: **mifepristona** (agonista parcial), combinada com uma prostaglandina (p. ex., **gemeprosta**).

Andrógenos

A *testosterona* é o principal andrógeno natural. Ela é sintetizada principalmente pelas

células intersticiais dos testículos e, em quantidades menores, pelos ovários e pelo córtex da suprarrenal. A produção suprarrenal de andrógenos é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina). Como para outros hormônios esteroides, o colesterol é a substância inicial. A desidroepiandrosterona e a androstenediona são importantes intermediários. Elas são liberadas pelas gônadas e pelo córtex da suprarrenal e convertidas em testosterona no fígado (Fig. 35.3).

Ações

Em geral, os efeitos dos andrógenos exógenos são os mesmos daqueles da testosterona e dependem da idade e do sexo do receptor. Se administrados em homens pré-puberes, tais indivíduos não alcançam completamente sua altura esperada por causa do fechamento prematuro das epífises dos ossos longos. Em garotos no período da puberdade, há o desenvolvimento rápido das características sexuais secundárias (*i.e.*, crescimento de pelos faciais, axilares e púbicos, espessamento da voz), maturação dos órgãos reprodutores e aumento acentuado da força muscular. Acontece um surto de crescimento com a aceleração no aumento normal da altura, que ocorre ano a ano em crianças mais jovens, seguido da cessação do crescimento linear. Em adultos, os efeitos anabólicos podem ser acompanhados da retenção de sal e água. A pele se espessa e pode escurecer, e as glândulas sebáceas tornam-se mais ativas, o que pode resultar em acne. Ocorre aumento do peso e da massa muscular, parcialmente devido à retenção hídrica. Os andrógenos causam sentimento de bem-estar, aumentam o vigor físico e podem aumentar a libido. É controverso o fato de serem responsáveis pelo comportamento sexual, assim como sua contribuição para o comportamento agressivo. Paradoxalmente, a administração da testosterona inibe a espermatogênese, reduzindo, portanto, a fertilidade masculina.

A administração de doses “masculinas” para mulheres resulta na masculinização, mas doses mais baixas (p. ex., adesivos que liberam 300 mg/dia de testosterona) restauram a testosterona plasmática para concentrações femininas normais e melhoram a disfunção sexual em mulheres pós-ovariectomia, sem efeitos adversos (Braunstein *et al.*, 2005).

Mecanismo de ação

Na maioria das células-alvo, a testosterona trabalha através de um metabólito ativo, a dihidrotestosterona, que é convertida localmente pela enzima 5α -redutase. Em contraste, a testosterona sozinha causa virilização do trato genital no embrião masculino e regula a produção de LH/ICSH pelas células da adeno-hipófise. A testosterona e a dihidrotestosterona modificam a transcrição gênica por interagirem com receptores nucleares.

Preparações

A **testosterona** sozinha pode ser administrada por meio de implantação subcutânea ou de discos transdérmicos (a dose de reposição masculina é de 2,5 mg/dia). Vários ésteres (p. ex., o enantato e o propionato) são administrados por injeção intramuscular. O undecanoato de testosterona e a mesterolona podem ser administrados oralmente.

Aspectos farmacocinéticos

Quando administrada por via oral, a testosterona é metabolizada depressa pelo fígado. Quase toda a testosterona na circulação liga-se a proteínas plasmáticas – principalmente a globulina ligante de esteroides sexuais. Aproximadamente 90% da testosterona endógena é eliminada como metabólitos. A meia-vida de eliminação do hormônio livre é curta (10-20 min). Ela é convertida em androstenediona (Fig. 35.3) no fígado, que tem fraca atividade androgênica. Os andrógenos sintéticos são metabolizados mais lentamente, e alguns são eliminados em forma inalterada na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos andrógenos incluem diminuição eventual da liberação de gonadotrofina durante o uso continuado, com infertilidade como resultado, e retenção de sal e água, levando a edema. Adenocarcinoma do fígado tem sido descrito. Os andrógenos prejudicam o crescimento em crianças (via fusão prematura das epífises), causam acne e levam à masculinização em meninas. Os efeitos adversos da reposição e a monitoração da testosterona foram revisados por Rhoden & Morgentaler (2004).



Andrógenos e o controle hormonal do sistema reprodutor masculino

- O hormônio liberador de gonadotrofina do hipotálamo age na hipófise anterior para liberar tanto o hormônio folículo-estimulante, que estimula a gametogênese, como o hormônio luteinizante (também chamado de hormônio estimulador de célula intersticial), que estimula a secreção de andrógeno.
- O hormônio endógeno é a testosterona; injeções intramusculares de ésteres de testosterona são usadas para terapia de reposição.
- O mecanismo de ação é via receptores intracelulares.
- Os efeitos dependem de idade/sexo e incluem o desenvolvimento das características sexuais masculinas nos meninos pré-púberes e a masculinização nas mulheres.



Usos clínicos de andrógenos e antiandrógenos

- Andrógenos (preparações de **testosterona**) como reposição hormonal em:
 - hipogonadismo masculino devido a doenças hipofisárias ou testiculares (p. ex., 50-100 mg por dia em gel aplicado na pele);
 - hipossexualidade feminina seguida de ovariectomia (p. ex., 300 µg/dia de discos).
- Os antiandrógenos (p. ex., **flutamida**, **ciproterona**) são usados como parte do tratamento do câncer prostático.
- Os inibidores de 5 α -redutase (p. ex., **finasterida**) são usados na hiperplasia prostática benigna.

Os usos clínicos dos andrógenos são mostrados no quadro clínico acima.

Esteroides anabolizantes

Os andrógenos podem ser modificados quimicamente para alterar o balanço dos seus efeitos anabólicos e outros. Os “esteroides anabolizantes” (p. ex., **nandrolona**) aumentam a síntese proteica e o desenvolvimento muscular de modo desproporcionado, mas o uso clínico (p. ex., doenças debilitantes) não tem sido recomendado. Eles são usados na terapia de anemia falciforme e (notoriamente) abusados por alguns atletas (**Cap. 58**), assim como a própria testosterona. Os efeitos adversos foram descritos anteriormente, em Andrógenos. Acrescentem-se, ainda, como efeitos adversos de doses elevadas de esteroides anabolizantes, a icterícia colestática, tumores hepáticos e o risco aumentado de doença cardíaca coronária.

Antiandrógenos

Tanto os estrógenos como os progestágenos têm atividade antiandrogênica: os estrógenos, principalmente por inibir a secreção de gonadotrofina, e os progestágenos, por competir pelos receptores de andrógenos em órgãos-alvo. A **ciproterona** é um derivado da progesterona e tem pouca atividade progestacional. Ela é agonista parcial em receptores de andrógenos, competindo com a di-hidrotestosterona por receptores em tecidos-alvo sensíveis a andrógenos. Através de seu efeito no hipotálamo, ela deprime a síntese de gonadotrofinas. É usada como adjuvante no tratamento do câncer prostático, durante a iniciação do tratamento com agonistas de GnRH (ver adiante). Ela é também usada na terapia da puberdade precoce em homens, e na masculinização e acne em mulheres. Também exerce um efeito sobre o sistema nervoso central, diminuindo a libido, e tem sido usada para tratar a hipersexualidade em delinquentes sexuais masculinos.²

A **flutamida** é um antiandrógeno não esteroideal usado com agonistas de GnRH no tratamento do câncer de próstata.

Os fármacos podem ter ação antiandrogênica por inibirem enzimas sintéticas. A **finasterida** inibe a enzima (5α -redutase) que converte a testosterona em di-hidrotestosterona (**Fig. 35.3**). Este metabólito ativo tem maior afinidade que a testosterona para receptores de andrógenos na próstata. A finasterida é bem absorvida após administração oral, tem meia-vida de aproximadamente 7 horas e é eliminada na urina e nas fezes. Ela é usada para tratar a hiperplasia prostática benigna, embora antagonistas de receptores α_1 -adrenérgicos, por exemplo, **terazosina** ou **tansulosina** (**Caps. 14 e 29**), sejam mais efetivos (trabalhando por mecanismo inteiramente diferente do relaxamento do músculo liso na cápsula da próstata e opondo-se ao crescimento prostático mediado pelos receptores α_1 -adrenérgicos). A cirurgia é outra opção.

Hormônio liberador de gonadotrofinas: agonistas e

antagonistas

O hormônio liberador de gonadotrofinas é um decapeptídeo que controla a secreção do FSH e LH pela adeno-hipófise. A secreção de GnRH é controlada por impulsos neurais de outras partes do cérebro, apesar da retroalimentação negativa pelos esteroides sexuais (Figs. 35.1 e 35.5). Os andrógenos exógenos, estrógenos e progestágenos inibem a secreção de GnRH, mas apenas os progestágenos exercem esse efeito em doses que não têm ações hormonais acentuadas nos tecidos periféricos, presumidamente porque os receptores de progesterona no trato reprodutor são raros, a menos que tenham sido induzidos por exposição prévia ao estrógeno. O **danazol** (ver adiante) é um esteroide sintético que inibe a liberação de GnRH e, conseqüentemente, de gonadotrofinas (FSH e LH). O **clomifeno** é antagonista de estrógenos que estimula a liberação de gonadotrofinas pela inibição dos efeitos da retroalimentação negativa de estrógenos endógenos; é usado para tratar a infertilidade (ver quadro clínico, pág. 429 e Fig. 35.5).

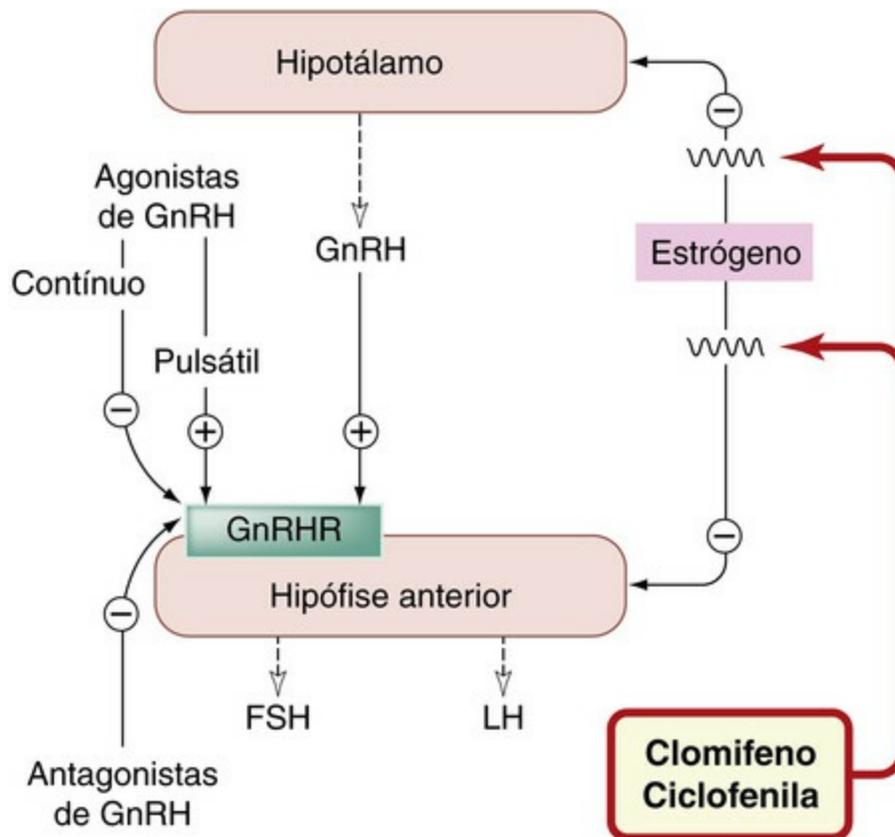


FIG. 35.5 Regulação da liberação de gonadotrofinas (hormônio foliculo-estimulante, FSH; hormônio luteinizante, LH) pela hipófise anterior. GnRHR, receptor de GnRH.

O GnRH sintético é chamado de **gonadorrelina**. Numerosos análogos de GnRH, tanto agonistas como antagonistas, têm sido sintetizados. **Busserrelina**, **leuprorrelina**, **goserrelina** e **nafarrelina** são agonistas, o último sendo 200 vezes mais potente que o GnRH endógeno.

Uso clínico e farmacocinética

Os agonistas de hormônios liberadores de gonadotrofina, administrados por infusão

subcutânea em pulsos para mimetizar a secreção fisiológica de GnRH, estimulam a liberação de gonadotrofina (Fig. 35.5) e induzem a ovulação. Eles são absorvidos intactos após administração nasal (Cap. 8). O uso contínuo, por inalação (*spray*) nasal ou como preparações injetáveis, estimula a liberação de gonadotrofina transitoriamente, mas paradoxalmente inibe a liberação de gonadotrofinas (Fig. 35.5), por causa da infrarregulação (dessensibilização) dos receptores de GnRH na hipófise. Os análogos de GnRH são administrados dessa forma para causar supressão gonadal em várias condições dependentes de hormônio sexual, incluindo cânceres de próstata e de mama, endometriose (tecido endometrial fora da cavidade uterina) e fibrose uterina avançada. A administração contínua e não pulsátil inibe a espermatogênese e a ovulação. Os agonistas de GnRH são usados por especialistas no tratamento da infertilidade, não para estimular a ovulação (que é alcançada usando-se as preparações de gonadotrofinas), mas para suprimir a hipófise antes da administração de FSH e HCG.

Efeitos adversos dos análogos de GnRH

Os efeitos adversos de agonistas de GnRH em mulheres, por exemplo, rubor, ressecamento vaginal e perda óssea, resultam do hipoestrogenismo. O estímulo inicial da secreção de gonadotrofina no princípio do tratamento pode causar a piora transitória da dor de metastases ósseas nos homens com câncer de próstata; por isso, o tratamento é iniciado somente após o paciente ter recebido um antagonista de receptor de andrógeno, tal como a **flutamida** (ver anteriormente e Cap. 56).

Danazol

Ações e farmacocinética

O **danazol** inibe a secreção de gonadotrofina (em especial, no ápice da metade do ciclo) e conseqüentemente reduz a síntese de estrógeno no ovário (Fig. 35.5). Nos homens, ele reduz a síntese de andrógeno e a espermatogênese. Ele tem atividade androgênica, é ativo por via oral e é metabolizado pelo fígado.

O danazol é usado em condições dependentes de hormônio que incluem endometriose, displasia mamária e ginecomastia. Um uso específico adicional é para reduzir as crises de edema no angioedema hereditário (Cap. 28).

Os efeitos adversos são comuns e incluem alterações gastrointestinais, ganho de peso, retenção de líquido, vertigem, sintomas da menopausa, câimbras musculares e dores de cabeça. O danazol é virilizante em mulheres.

Gonadotrofinas e análogos

As gonadotrofinas (FSH, LH e HCG) são glicoproteínas produzidas e secretadas pela adeno-hipófise (FSH e LH; ver Cap. 33) ou pelo córion e pela placenta (HCG). Grandes quantidades de gonadotrofinas estão presentes na urina da mulher após a menopausa, na qual o estrógeno não exerce mais inibição da retroalimentação na hipófise, que, conseqüentemente, passa a secretar grandes quantidades de FSH e LH.³

Preparações

As gonadotrofinas são extraídas da urina de mulheres grávidas (HCG) ou após a menopausa (gonadotrofinas da menopausa humana, que contêm mistura de FSH e LH). O FSH recombinante (**folitropina**) e o LH (**lutropina**) também estão disponíveis.

Farmacocinética e uso clínico

Preparações de gonadotrofinas são administradas via injeção. Elas são usadas para tratar a infertilidade causada pela perda da ovulação como resultado do hipopituitarismo, ou após a falha do tratamento com **clomifeno**; também são usadas por especialistas para induzir a ovulação e permitir sua coleta para fertilização *in vitro*. Para esse uso, a gonadotrofina é geralmente administrada após a secreção endógena ter sido suprimida de FSH e LH (pág. 432). As gonadotrofinas, às vezes, são usadas em homens com infertilidade causada por baixa contagem de espermatozoides como resultado do hipogonadismo hipogonadotrófico (alteração às vezes acompanhada de anosmia permanente, isto é, perda do olfato). (É claro que gonadotrofinas não funcionam em pacientes cuja contagem baixa de espermatozoides é o resultado de falência testicular primária.) A HCG tem sido usada para estimular a síntese de testosterona em meninos com puberdade retardada, mas, geralmente, prefere-se a testosterona.

Fármacos utilizados para contracepção

Contraceptivos orais

Existem dois tipos principais de contraceptivos orais:

1. Combinações de um estrógeno com uma progesterona (a pílula combinada).
2. Somente progesterona (pílula apenas com progesterona).

A pílula combinada

A pílula contraceptiva oral combinada é extremamente eficaz, pelo menos na ausência de doença intercorrente e de tratamento com fármacos com os quais, potencialmente, possa interagir (pág. 434). O estrógeno que, na maioria das vezes, é combinado nessas preparações (pílulas de segunda geração)⁴ é o **etinilestradiol**, apesar de algumas poucas preparações conterem o **mestranol**. A progesterona pode ser **noretisterona**, **levonorgestrel**, **etinodiol** ou – em pílulas de “terceira geração” – **desogestrel** ou **gestodeno**, que são mais potentes, possuem menos ação androgênica e causam poucas mudanças no metabolismo de lipoproteínas, mas que, provavelmente, possuem risco maior de tromboembolia que as preparações de segunda geração. O conteúdo de estrógeno é, geralmente, 20-50 µg de etinilestradiol ou seu equivalente, e a preparação é escolhida com conteúdos baixíssimos de estrógenos e progesterona, que são bem tolerados e oferecem bom controle do ciclo em determinadas mulheres. Essa pílula combinada é tomada por 21 dias consecutivos, seguidos de 7 dias sem pílula, o que causa sangramento. Os ciclos normais de menstruação começam logo após a descontinuação do tratamento, e a perda permanente da fertilidade (que pode ser resultado de

menopausa precoce, e não consequência do uso por longo tempo da pílula contraceptiva) é rara.



Hormônio liberador de gonadotrofina e gonadotrofinas

- O hormônio liberador de gonadotrofina é um decapeptídeo; a **gonadorrelina** é a forma sintética. A **nafarrelina** é um análogo potente.
- Administrados de forma pulsátil, eles estimulam a liberação de gonadotrofina; administrados continuamente, inibem-na.
- As gonadotrofinas, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante são glicoproteínas.
- Preparações de gonadotrofinas (p. ex., gonadotrofina coriônica) são usadas para tratar a infertilidade causada pela perda da ovulação.
- O **danazol** é uma progesterona modificada que inibe a produção de gonadotrofinas por ação no hipotálamo e na hipófise anterior.

O modo de ação consiste em:

- O estrógeno inibe a secreção de FSH, via retroalimentação negativa na adeno-hipófise, e, assim, suprime o desenvolvimento do ciclo ovariano.
- A progesterona inibe a secreção de LH e, assim, previne a ovulação; ela também estimula a produção de muco cervical menos suscetível à passagem do espermatozoide.
- Estrógeno e progesterona agem combinadamente para alterar o endométrio de tal forma a evitar a implantação.

Eles podem também interferir nas contrações coordenadas do colo, útero e tubas uterinas que facilitam a fertilização e a implantação.

Centenas de milhões de mulheres em todo o mundo têm usado esse método desde a década de 1960, e, em geral, a pílula combinada constitui método seguro e eficaz de contracepção. Há benefícios para a saúde distintos ao se tomar a pílula (pág. 434), e os efeitos adversos graves são raros. Entretanto, certos efeitos adversos de menor importância constituem desvantagens para seu uso, e várias questões importantes necessitam ser consideradas.

Efeitos adversos comuns

Os efeitos adversos comuns são:

- ganho de peso, retenção de fluido ou efeito anabólico, ou ambos;
- náusea amena, rubor, tontura, depressão e irritabilidade;
- mudanças na pele (p. ex., acne e/ou aumento na pigmentação);
- amenorreia de duração variável na cessação da ingestão da pílula.

Questões que precisam ser consideradas

Existe risco aumentado de doença cardiovascular (doença tromboembólica venosa, infarto

do miocárdio e acidente vascular cerebral)? Com pílulas de segunda geração (conteúdo de estrógeno menor que 50 µg), o risco de tromboembolia é pequeno (incidência de cerca de 15 por 100.000 usuários por ano, em comparação com cinco em 100.000 não usuários por ano, ou 60 episódios de tromboembolismo por 100.000 grávidas). O risco é muito maior em subgrupos com fatores adicionais, tais como fumantes (que aumentam o risco substancialmente) e o uso continuado da pílula, especialmente em mulheres acima de 35 anos de idade. Em usuárias de preparações contendo **desogestrel** ou **gestodeno**, a incidência de doença tromboembólica é cerca de 25 por 100.000 usuários por ano, o que é ainda um risco pouco elevado, comparado com o risco de tromboembolismo na gravidez indesejada. Em geral, mesmo com fatores de risco externos, por exemplo, tabagismo, hipertensão e obesidade, que já tenham sido identificados, os contraceptivos orais combinados têm-se mostrado seguros para a maioria das mulheres na maior parte da sua vida reprodutiva.

O risco de câncer é afetado? O risco de câncer ovariano e endometrial é *reduzido*.

A pressão sanguínea aumenta? Aumento acentuado na pressão arterial ocorre em pequena porcentagem de mulheres, logo após o início do tratamento com pílula contraceptiva oral combinada. Isso está associado ao aumento no angiotensinogênio circulante e desaparece quando o tratamento é suspenso. A pressão sanguínea é, por isso, monitorada cuidadosamente quando o tratamento com contraceptivo oral é iniciado, e um contraceptivo alternativo o substituirá se necessário.

Efeitos benéficos

Além de evitar uma gravidez indesejada, a pílula combinada tem outros efeitos desejáveis, que incluem a diminuição dos sintomas menstruais, tais como períodos irregulares e sangramento intermenstrual. A anemia por deficiência de ferro e a tensão pré-menstrual são reduzidas, como também as doenças benignas da mama, a fibrose uterina e os cistos funcionais dos ovários.

Pílula só com progesterona

Os fármacos usados nas pílulas só com progesterona incluem **noretisterona**, **levonorgestrel** ou **etinodiol**. A pílula é tomada sem interrupção. O mecanismo de ação ocorre primariamente sobre o muco cervical, que se torna inviável para o espermatozoide. A progesterona, provavelmente, também impede a implantação através de seu efeito sobre o endométrio (Fig. 35.2) e sobre a motilidade e as secreções das tubas uterinas (pág. 433).

Efeitos potenciais benéficos e adversos

Os contraceptivos só com progesterona oferecem alternativa viável para a pílula combinada em algumas mulheres nas quais o estrógeno é contraindicado, e são viáveis para mulheres cuja pressão sanguínea aumenta de forma exagerada durante o tratamento com estrógeno. Entretanto, seus efeitos contraceptivos são menos confiáveis que aqueles da pílula combinada, e, perdendo-se uma dose, pode ocorrer a concepção. Alterações da menstruação (especialmente sangramento irregular) são comuns. Apenas

pequena proporção de mulheres usa essa forma de contracepção, por isso dados da segurança por longos períodos são menos confiáveis em comparação aos dados da pílula combinada.

Farmacocinética dos anticoncepcionais orais: interações farmacológicas

Os contraceptivos orais só com progesterona e combinados são metabolizados pelas enzimas citocromo P450 hepáticas. Dado que a dose efetiva mínima de estrógeno é usada (de certa forma para evitar o risco excessivo de tromboembolia), qualquer aumento de sua depuração pode resultar em falha do contraceptivo; de fato, fármacos que induzem enzimas podem ter esse efeito não apenas com a pílula combinada, mas também com as pílulas só com progesterona. Tais fármacos incluem a **rifampicina** e a **rifabutina**, assim como a **carbamazepina**, a **fenitoína** e outros, incluindo a preparação da erva-de-São-João (Cap. 47).



Contraceptivos orais

A pílula combinada

- A pílula combinada contém um estrógeno e um progestágeno. Ela é tomada por 21 dias consecutivos a cada 28 dias.
- Modo de ação: o estrógeno inibe a liberação do hormônio folículo-estimulante e, desse modo, o desenvolvimento do folículo; a progesterona inibe a liberação do hormônio luteinizante e, assim, a ovulação, e estimula a produção de um muco cervical inóspito para o esperma; juntos, esses hormônios mantêm o endométrio inapto para a implantação.
- Desvantagens: podem ocorrer ganho de peso, náusea, mudanças de humor e pigmentação da pele.
- Efeitos adversos sérios são raros. Uma pequena proporção de mulheres desenvolve hipertensão reversível; existe um pequeno aumento de diagnósticos de câncer de mama, possivelmente atribuível ao diagnóstico antecipado, e de câncer do colo do útero. Existe um risco aumentado de tromboembolia com pílulas de terceira geração, especialmente em mulheres com fatores de risco adicionais (p. ex., fumantes) e com uso prolongado.
- São observados vários efeitos benéficos, não apenas para evitar a gravidez não desejada, que, por si só, está associada a risco para a saúde.

A pílula apenas com progesterona

- A pílula apenas com progesterona é tomada continuamente. Ela difere da pílula combinada no efeito contraceptivo, que é menos eficaz, e é principalmente o resultado da alteração do muco cervical. O sangramento irregular é comum.

Outros esquemas de fármacos utilizados para contracepção

Contracepção pós-coito (de emergência)

A administração oral de **levonorgestrel**, sozinho ou combinado com estrógeno, é efetiva se realizada dentro de 72 horas do intercurso não protegido, e repetida 12 horas mais tarde. Náusea e vômito são comuns (e, então, as pílulas podem ser perdidas: pílulas de reposição podem ser tomadas com algum antiemético, tal como a **domperidona**). A inserção de um dispositivo intrauterino é mais eficaz que métodos hormonais e funciona até 5 dias após o coito.

Contracepção de ação prolongada só com progesterona

A **medroxiprogesterona** pode ser administrada intramuscularmente como contraceptivo. Isso é efetivo e seguro. Entretanto, as irregularidades menstruais são comuns, e a infertilidade pode persistir por muitos meses após cessar o tratamento.

O **levonorgestrel** implantado subcutaneamente em cápsulas não biodegradáveis é usado por aproximadamente três milhões de mulheres em todo o mundo. Essa via de administração evita o metabolismo de primeira passagem. As cápsulas liberam seu conteúdo de progesterona lentamente por 5 anos. Sangramento irregular e dor de cabeça são comuns.

Um sistema intrauterino impregnado com levonorgestrel confere uma contracepção prolongada e confiável e, ao contrário dos dispositivos-padrão que contêm cobre, *reduz* o sangramento menstrual.

O útero

As respostas fisiológicas e farmacológicas do útero variam em estágios diferentes do ciclo menstrual e durante a gravidez.

A motilidade do útero

O músculo uterino contrai-se ritmicamente, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, e suas contrações originam-se em si mesmo. As células miometriais da região fúndica agem como marca-passo e aumentam os potenciais de ação conduzidos. A atividade eletrofisiológica das células marca-passo é regulada pelos hormônios sexuais.

O útero humano não gravídico contrai-se espontaneamente, mas pouco durante a primeira parte do ciclo, e mais fortemente durante a fase luteínica e durante a menstruação. Os movimentos uterinos são diminuídos no início da gravidez, porque o estrógeno, potencializado pela testosterona, hipertrofia as células miometriais. Isso suprime as contrações espontâneas. Entretanto, próximo ao final da gravidez, as contrações recomeçam; estas aumentam em força e frequência, tornando-se completamente coordenadas durante o parto. O fluxo nervoso para o útero inclui os

componentes simpáticos excitatórios e inibitórios: a epinefrina, agindo nos receptores β_2 -adrenérgicos, inibe as contrações uterinas, enquanto a norepinefrina, agindo nos receptores α -adrenérgicos, estimula a contração.

Fármacos que estimulam o útero

Fármacos que estimulam o útero gravídico e são importantes na obstetrícia incluem a **ocitocina**, a **ergometrina** e as prostaglandinas.

Ocitocina

O hormônio neuro-hipofisário, a oxitocina (um octapeptídeo), regula a atividade do miométrio, causando a contração uterina. A liberação de ocitocina é estimulada pela dilatação do colo do útero e pela sucção; o seu papel no parto não é completamente compreendido, mas o fato de um antagonista (**atosiban**, ver adiante) ser eficaz, retardando o início do trabalho de parto, indica que está envolvida na fisiologia do parto.

O estrógeno induz a síntese dos receptores de ocitocina, e, conseqüentemente, o útero a termo é altamente sensível a esse hormônio. Administrada em infusões intravenosas baixas para induzir o trabalho de parto, a ocitocina causa contrações coordenadas regulares que migram do fundo para a cérvix. Tanto a amplitude quanto a frequência dessas contrações estão relacionadas com a dose: o útero relaxa completamente entre as contrações, com a infusão de doses baixas. Doses maiores, administradas posteriormente, aumentam a frequência das contrações, e há relaxamento incompleto entre elas. As doses mais elevadas ainda causam contrações sustentáveis, que interferem no baixo fluxo sanguíneo através da placenta e causam sofrimento fetal e morte.

A ocitocina contrai as células mioepiteliais na glândula mamária, o que causa o “jato de leite” – expressão de leite pelos alvéolos e ductos. Ela também tem ação vasodilatadora. Fraca ação antidiurética pode resultar em retenção de água, que pode ser problemática em pacientes com doenças cardíacas e renais, ou com pré-eclâmpsia.⁵ A ocitocina e os receptores de ocitocina também são encontrados no cérebro, particularmente no sistema límbico, e acredita-se que desempenhem algum papel no acasalamento e no comportamento materno.

O uso clínico das ocitocinas sintéticas é mostrado no quadro da página 436.

A ocitocina pode ser administrada por injeções intravenosas ou intramusculares, mas é usada principalmente por infusões intravenosas. Ela é inativada no fígado e nos rins e pela ocitocinase placentária circulante.

Os efeitos adversos da ocitocina incluem hipotensão dose-dependente, devido à vasodilatação, com taquicardia reflexa associada. Seu efeito, semelhante ao do hormônio antidiurético na eliminação de água pelos rins, causa retenção de água e, a menos que sua ingestão seja diminuída, conseqüentemente hiponatremia.

Ergometrina

O esporão do centeio ou *ergot* (*Claviceps purpurea*) é um fungo que cresce no centeio e

contém variedade surpreendente de substâncias farmacologicamente ativas (Cap. 15). O envenenamento por *ergot*, antigamente muito comum, era frequentemente associado ao aborto. Em 1935, a **ergometrina** foi isolada e reconhecida como o princípio ocitócico do *ergot*.

A ergometrina contrai o útero humano. Essa ação depende em parte do estado contrátil do órgão. No útero contraído (estado normal após a expulsão do feto), a ergometrina tem relativamente pouco efeito. Entretanto, se o útero está relaxado inapropriadamente, a ergometrina inicia forte contração, reduzindo assim o sangramento pelo leito placentário (a superfície rugosa de onde a placenta se destacou). A ergometrina também tem ação vasoconstritora moderada.

Não se conhece o mecanismo de ação da ergometrina sobre o músculo liso. É possível que ela atue parcialmente nos receptores α -adrenérgicos, como o alcaloide relacionado com a ergotamina (Cap. 14), e, parcialmente, nos receptores de 5-hidroxitriptamina.

O uso clínico da ergometrina é mostrado no quadro da página 436.

A ergometrina pode ser usada por via oral, intramuscular ou intravenosa. Ela apresenta início de ação muito rápido, e seu efeito dura de 3-6 horas.

A ergometrina pode produzir vômito, provavelmente por efeito nos receptores D_2 de dopamina nos quimiorreceptores da zona do gatilho (Cap. 30, Fig. 30.5). Podem ocorrer também vasoconstrição, com aumento na pressão sanguínea associada à náusea, visão turva e dor de cabeça, bem como vasoespasmos de artérias coronárias, resultando em angina.

Prostaglandinas

As prostaglandinas são estudadas em detalhe no Capítulo 17. O endométrio e o miométrio têm capacidade substancial de sintetizar prostaglandinas, particularmente na segunda fase, proliferativa, do ciclo menstrual. A prostaglandina $(PG)F_{2\alpha}$ é gerada em grandes quantidades e tem sido implicada na necrose isquêmica do endométrio que precede a menstruação (embora tenha relativamente pouca ação vasodilatadora nos principais vasos sanguíneos humanos, em contraste com algumas espécies de mamíferos). As prostaglandinas vasodilatadoras, PGE_2 e PGI_2 (prostaciclina), são também geradas pelo útero.

Além de suas propriedades vasoativas, as prostaglandinas E e F contraem o músculo liso uterino, cuja sensibilidade a essas prostaglandinas aumenta durante a gestação. Sua função no parto não foi completamente entendida, mas, como os inibidores de ciclo-oxigenase podem retardar o trabalho de parto (ver adiante), elas provavelmente possuem algum papel.

As prostaglandinas também desempenham um papel nas duas principais doenças da menstruação: dismenorreia (menstruação muito dolorosa) e menorragia (perda excessiva de sangue). A dismenorreia está associada à produção aumentada de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$; anti-inflamatórios não esteroidais, que inibem a biossíntese de prostaglandinas (Cap. 26), são usados para tratar a dismenorreia. A menorragia, na ausência de patologia uterina, pode ser causada pela combinação de vasodilatação aumentada e homeostasia reduzida. A

produção aumentada de PGI_2 pelo útero (que inibe a agregação plaquetária) poderia prejudicar a homeostasia, assim como causar vasodilatação. Os anti-inflamatórios não esteroidais (p. ex., **ácido mefenâmico**) são usados para tratar a menorragia, assim como a dismenorreia.

Preparações de prostaglandinas

As séries de prostaglandinas E e F promovem contrações coordenadas no corpo do útero gravídico, enquanto produzem relaxamento da cérvix. As prostaglandinas E e F causam certamente o aborto nas fases inicial e intermediária da gravidez, ao contrário da ocitocina, que, geralmente, não causa expulsão dos conteúdos uterinos nesses estágios. As prostaglandinas usadas na obstetrícia são a **dinoprostona** (PGE_2), a **carboprosta** (15-metil $\text{PGF}_{2\alpha}$) e a **gemeprosta** ou o **misoprostol** (análogos da PGE_1). A dinoprostona pode ser administrada por via intravaginal, em gel ou em comprimidos. A carboprosta é administrada por injeção intramuscular profunda. A gemeprosta e o misoprostol são administrados por via intravaginal.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos incluem dor uterina, náuseas, vômito e diarreia. A dinoprostona pode causar hipotensão. Quando combinada com a mifepristona, antagonista da progesterona que sensibiliza o útero às prostaglandinas, doses baixas dessas prostaglandinas (p. ex., do misoprostol) podem ser usadas para interromper a gravidez, e seus efeitos secundários são reduzidos.

Ver o quadro clínico para os usos clínicos das prostaglandinas ([Cap. 17](#)).

Fármacos que inibem a contração uterina

Os agonistas seletivos de receptores β_2 -adrenérgicos, tais como a **ritodrina** ou o **salbutamol**, inibem as contrações espontâneas ou as induzidas pela ocitocina no útero gravídico. Esses relaxantes uterinos são usados em pacientes selecionadas para prevenir o trabalho de parto prematuro, que ocorre entre 22 e 33 semanas de gestação em forma de gravidez não complicada. Esses agentes podem retardar o parto em 48 horas, tempo que pode ser usado para administrar glicocorticoides para a mãe, tanto quanto para maturar os pulmões do bebê, reduzindo o desconforto respiratório neonatal. Tem sido difícil demonstrar que qualquer um dos fármacos usados para retardar o trabalho de parto melhora o resultado final para o bebê. Os riscos para a mãe, especialmente edema pulmonar, aumentam após 48 horas, e a resposta miométrica é reduzida; por isso, o tratamento prolongado é evitado. Os inibidores de ciclo-oxigenase (p. ex., **indometacina**) inibem o trabalho de parto, mas seu uso pode causar problemas no bebê, incluindo disfunção renal e retardo do fechamento do ducto arterioso, ambos influenciados pelas prostaglandinas endógenas.

Um antagonista do receptor de ocitocina, a **atosibana**, promove alternativa para um agonista dos receptores β_2 -adrenérgicos. Ela é administrada em *bolus* intravenoso,

seguida de infusão intravenosa, por não mais do que 48 horas. Os efeitos adversos incluem vasodilatação, náusea, vômito e hiperglicemia.



Usos clínicos dos fármacos que agem no útero

Estimulantes miométricos (ocitócicos)

- A **ocitocina** é usada para *induzir ou aumentar o trabalho de parto* quando o músculo uterino não está funcionando adequadamente. Ela também pode ser usada para tratar a *hemorragia pós-parto*.
- A **ergometrina** pode ser usada para tratar a *hemorragia pós-parto*. A **carboprosta** pode ser usada se a paciente não responde à **ergometrina**.
- Uma preparação contendo **ocitocina** e **ergometrina** é usada para controlar o terceiro estágio do trabalho de parto; os dois agentes juntos podem também ser usados, antes da cirurgia, para controlar o sangramento devido ao aborto incompleto.
- **Gemeprosta** (intravaginal) ou o **misoprostol** (intravaginal ou oral) são usados no *aborto terapêutico*, e o **misoprostol** (uso não licenciado) na *indução do trabalho de parto*.
- A **gemeprosta**, administrada como óvulos vaginais, seguida de **mifepristona**, é usada como uma alternativa médica para o *desencadeamento cirúrgico da gravidez* (acima dos 63 dias de gestação).

Relaxantes miométricos

- Agonistas de receptores β -adrenérgicos (p. ex., **ritodrina**) são usados para retardar o *trabalho de parto*.
- A **atosibana** (antagonista de ocitocina) também retarda o trabalho de parto pré-termo.



Fármacos que atuam sobre o útero

- Por ocasião do parto, a **ocitocina** provoca contrações uterinas coordenadas e regulares, cada uma delas seguida de relaxamento; a **ergometrina**, um alcaloide do esporão do *ergot*, provoca contrações uterinas com aumento do tônus basal. A **atosibana**, um antagonista da ocitocina, retarda o trabalho de parto.
- Os análogos das prostaglandinas (PG), como a **dinoproston** (PGE_2) e a **dinoprosta** ($\text{PGE}_{2\alpha}$), contraem o útero grávidico, porém relaxam o colo uterino. Os inibidores da ciclo-oxigenase inibem a síntese de PG e retardam o trabalho de parto. Além disso, aliviam os sintomas da dismenorreia e da menorragia.
- Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos (p. ex., **ritodrina**) inibem as contrações tanto espontâneas quanto induzidas pela ocitocina no útero grávidico.

Disfunção erétil

A função erétil depende de interações complexas entre fatores fisiológicos e psicológicos. A ereção é causada pelo relaxamento nas artérias e arteríolas que suprem o tecido erétil. Isso aumenta o fluxo sanguíneo peniano; o conseqüente aumento do enchimento sinusoidal comprime as vênulas, ocluindo a saída do fluxo venoso e causando a ereção. Durante o intercurso sexual, a contração reflexa dos músculos isquiocavernosos comprime a base dos corpos cavernosos, e a pressão intracavernosa pode alcançar várias centenas de milímetros de mercúrio durante essa fase da ereção rígida. A inervação do pênis inclui nervos autonômicos e somáticos. O óxido nítrico é provavelmente o principal mediador da ereção e é liberado tanto por nervos nitrérgicos como pelo endotélio ([Cap. 20](#); [Fig. 20.6](#)).

A função erétil é adversamente afetada por muitos fármacos terapêuticos (incluindo os principais agentes antipsicóticos, antidepressivos e anti-hipertensivos), e as próprias doenças psiquiátricas e vasculares (especialmente em associação com a disfunção endotelial) podem causar disfunção erétil, a qual é comum em homens de meia-idade e idosos, mesmo que eles não tenham problemas psiquiátricos ou cardiovasculares.⁶ Existem várias causas orgânicas, incluindo hipogonadismo (ver quadro clínico, [pág. 431](#)), hiperprolactinemia ([Cap. 33](#)), doença arterial e causas variadas de neuropatia (a mais comum é o diabetes), mas, frequentemente, nenhuma causa orgânica é identificada.

No decorrer dos séculos, tem havido comércio extraordinário utilizando determinadas partes de diversos seres vivos que tinham a infelicidade de ter alguma semelhança fantasiosa com a genitália humana, com a crença patética de que seu consumo teria a capacidade de restaurar a virilidade ou atuar como afrodisíaco (*i.e.*, um fármaco que estimula a libido). O álcool ([Cap. 49](#)) “provoca o desejo, mas acaba com o desempenho”, e a maconha ([Cap. 19](#)) também pode liberar as inibições e, provavelmente, tem o mesmo efeito. A **ioimbina** (um antagonista de um receptor α_2 -adrenérgico; [Cap. 14](#)) pode ter algum efeito positivo nesse sentido, mas os testes realizados mostraram-se inconclusivos. A **apomorfina** (agonista da dopamina; [Cap. 40](#)) causa ereções em humanos, assim como em roedores, quando injetada subcutaneamente, mas é poderoso emético, efeito que é uma desvantagem nesse contexto. O quadro mudou quando foram descobertos fármacos vasodilatadores injetados diretamente no corpo cavernoso, causando a ereção peniana. A **papaverina** ([Cap. 22](#)), se necessário com adição de **fentolamina**, foi usada nessa via. A via de administração não é aceitável para a maioria dos homens; todavia, os diabéticos, em particular, frequentemente não se assustam com agulhas, e esse enfoque foi uma verdadeira dádiva para a maioria desses pacientes. A **PGE₁ (alprostadil)** é frequentemente combinada com outros vasodilatadores, quando administrada por via intracavernosa. Ela pode também ser administrada por via transuretral, como alternativa (embora esse método também seja pouco romântico) para a injeção. Efeitos adversos de todos esses fármacos incluem priapismo (ereção prolongada e dolorosa com risco de lesão tecidual permanente), que não representa problema trivial. O tratamento consiste em aspiração do sangue (usando técnica estéril) e, se necessário, administração intracavernosa cuidadosa de um vasoconstritor, como a

fenilefrina. Preparações intracavernosas e transuretrais são ainda viáveis, mas substâncias usadas por via oral, como inibidores de fosfodiesterase ativos, são atualmente os fármacos de escolha.

Inibidores da fosfodiesterase tipo v

A **sildenafil**, o primeiro inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo V (ver também [Caps. 20 e 22](#)), foi descoberta acidentalmente como influenciador da função erétil.⁷ A **tadalafila** e a **vardenafila** são também inibidores de fosfodiesterase tipo V, licenciados para tratar a disfunção erétil. A tadalafila age por mais tempo que a sildenafil. Em contraste com os vasodilatadores cavernosos, os inibidores de fosfodiesterase tipo V não causam ereção independente do desejo sexual, mas aumentam a resposta erétil pelo estímulo sexual. Eles têm transformado o tratamento da disfunção erétil.

Mecanismo de ação

A fosfodiesterase V é a isoforma que inativa o GMPc. Os nervos nitrérgicos liberam óxido nítrico (ou um nitrosotiol a ele relacionado), que se difunde nas células musculares lisas, onde ativa a guanilil ciclase. O aumento resultante do GMPc citoplasmático medeia a vasodilatação via ativação da proteína quinase G ([Cap. 4, Fig. 4.10](#)). Consequentemente, a inibição da fosfodiesterase V potencializa o efeito, sobre o músculo liso vascular peniano, do óxido nítrico derivado do endotélio dos nervos nitrérgicos, que são ativados pelo estímulo sexual ([Fig. 35.6](#)). Outros leitos vasculares são também afetados, sugerindo outros usos possíveis, notavelmente na hipertensão pulmonar ([Cap. 22](#)).

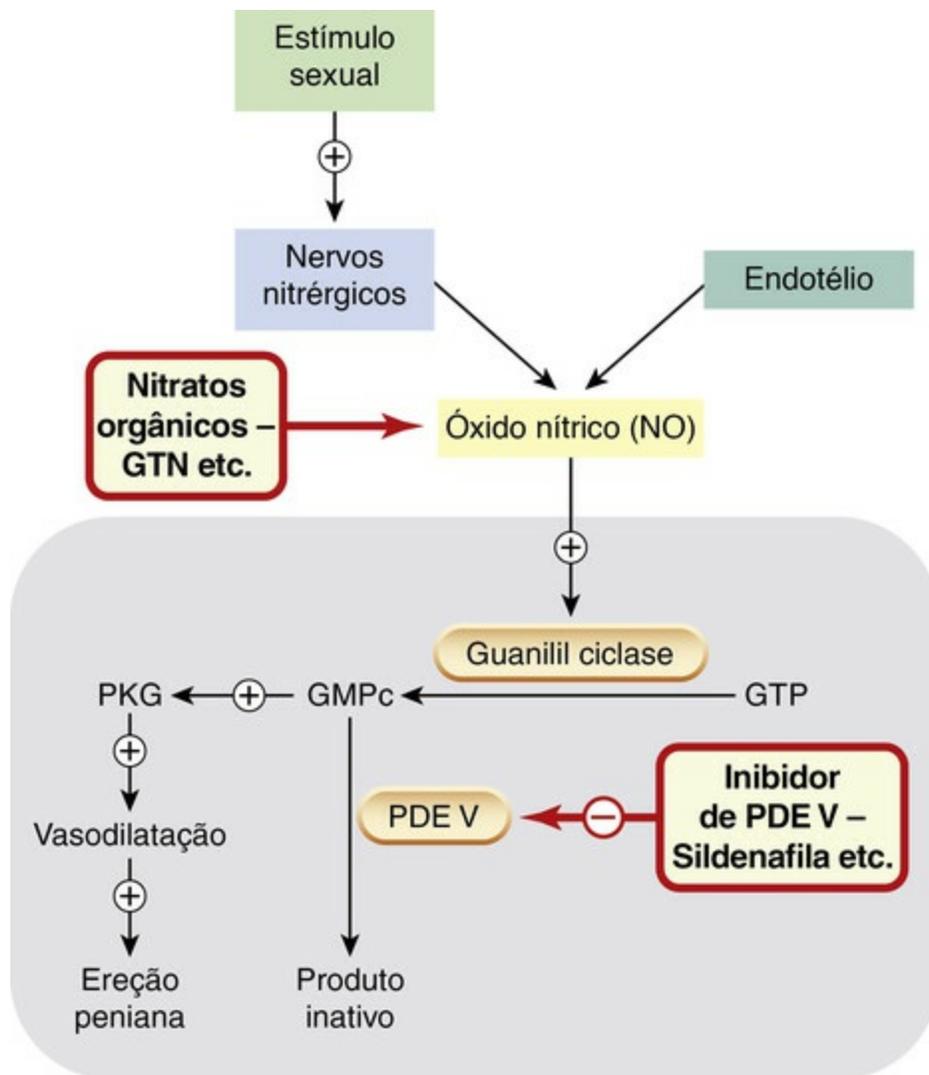


FIG. 35.6 Mecanismo dos inibidores da fosfodiesterase do tipo V (PDE V) sobre a ereção peniana e da interação dos inibidores de PDE V com outros nitratos orgânicos. O grande retângulo cinza representa a célula da musculatura vascular lisa no corpo cavernoso. A estimulação sexual libera óxido nítrico (NO) dos nervos nitrérgicos e isso ativa a guanilil ciclase, elevando a produção de GMPc e, portanto, ativando a proteína quinase G (PKG), causando vasodilatação e ereção peniana. O GMPc é inativado pela PDE V, de modo que os inibidores da PDE V (p. ex., sildenafil) potencializam o NO e promovem a ereção peniana. O NO dos nitratos orgânicos, como o trinitrato de glicerila (GTN), também é potencializado, levando à vasodilatação generalizada e à hipotensão.

Aspectos farmacocinéticos e interações entre fármacos

As concentrações plasmáticas máximas da sildenafil ocorrem aproximadamente 30-120 minutos após doses orais e são retardadas pela ingestão de alimentos, por isso é ingerida 1 hora ou mais antes da atividade sexual. Ela é administrada em dose única, quando necessário. É, então, metabolizada pela CYP3A4, que é induzida pela **carbamazepina**, **rifampicina** e **barbitúricos**, e inibida pela **cimetidina**, antibióticos macrolídeos, imidazolininas antifúngicas e alguns agentes antivirais (como o **ritonavir**). Esses fármacos podem interagir com a sildenafil em consequência disso. A tadalafila tem meia-vida mais longa que a sildenafil, por isso pode ser tomada muito antes da atividade sexual. Interação farmacodinâmica clinicamente importante, comum a todos os inibidores de fosfodiesterase do tipo V, ocorre com todos os nitratos orgânicos, que trabalham através do aumento de GMPc (**Cap. 20**) e são, por isso, marcadamente potencializados pela

sildenafil (Cap. 35, Fig. 35.6). Consequentemente, o uso de nitrato, concomitantemente, incluindo o uso de **nicorandil**, contraindica o uso de qualquer inibidor de fosfodiesterase do tipo V.⁸

Efeitos adversos

Muitos dos efeitos adversos dos inibidores de fosfodiesterase tipo V são causados pela vasodilatação de outros leitos vasculares; esses efeitos incluem hipotensão, rubor e dor de cabeça. Alterações visuais são ocasionalmente descritas, e é consenso que a sildenafil tem alguma ação na fosfodiesterase VI, presente na retina e importante na visão. Os fabricantes avisam que a sildenafil não deve ser usada em pacientes com doenças degenerativas hereditárias da retina (tais como retinite pigmentar), por causa do risco teórico de contribuir com o agravamento da doença. A vardenafila é mais seletiva para a isoenzima tipo V do que a sildenafil (revisado por [Doggrell, 2005](#)), mas é também contraindicada em pacientes com doenças hereditárias na retina.

Referências e leitura complementar

Hormônios sexuais e seus controles

Barrett-Connor, E., Mosca, L., Collins, P., et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:125–137. (*Redução do câncer de mama*)

Chen, Z., Yuhanna, I. S., Galcheva-Gargova, Z., et al. Estrogen receptor-alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J. Clin. Invest.* 1999; 103:401–406. (*A ação vasodilatadora aguda do estrógeno pode envolver os receptores-alfa de estrógeno, localizados na membrana, em vez da via de receptores clássica intracelular*)

Gruber, C. J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., Huber, J. C. Production and actions of estrogens. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:340–352. (*Revisão que enfoca os novos aspectos bioquímicos da ação do estrógeno – inclusive dos fitoestrógenos e dos moduladores seletivos de receptores de estrógeno –, bem como os aspectos fisiológicos e clínicos*)

Nilsson, B. L., Olde, G., Leeb-Lundberg, L. M.F. G protein-coupled oestrogen receptor 1 (GPER1)/GPR30: a new player in cardiovascular and metabolic oestrogenic signalling. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163:1131–1139.

Rhoden, E. L., Morgentaler, A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350:482–492. (*Revisão*)

Vogel, V., Constantino, J., Wickerman, L., et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA.* 2006; 295:2727–2741. (*O raloxifeno apresenta eficácia semelhante ao tamoxifeno, com menos efeitos trombóticos*)

Walker, H. A., Dean, T. S., Sanders, T. A.B. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 beta-estradiol. *Circulation.* 2001; 103:258–262.

Contraceptivos

Djerassi, C. *This Man's Pill: Reflections on the 50th Birthday of the Pill.* New York: Oxford University Press; 2001. (*Registro de eventos científicos e autobiográficos escrito por um químico, com um profundo conhecimento sobre os esteroides, que trabalhou na “pílula” em seu começo na*

Aspectos da pós-menopausa

Braunstein, G. D., Sundwall, D. A., Katz, M., et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:1582–1589. *(Um adesivo com 300 mg/dia de testosterona aumentou o desejo sexual e a frequência de atividade sexual satisfatória e foi bem tolerado por mulheres que desenvolveram transtorno de desejo sexual hipotivo após menopausa cirúrgica)*

Davis, S. R., Dinatale, I., Rivera-Woll, L., Davison, S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J. Endocrinol.* 2005; 185:207–222. *(Revisa a história do conhecimento da menopausa e do desenvolvimento da terapia hormonal para queixas relativas ao climatério e resume as atuais evidências de benefícios e riscos específicos do tratamento hormonal)*

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998; 280:605–613. *(Estudo que mostra que a incidência de infarto do miocárdio fatal foi similar nos dois grupos, apesar das alterações favoráveis nos níveis da lipoproteína de baixa e da alta densidade transportadora de colesterol do grupo tratado com TRH. Houve aumento da incidência de tromboembolia venosa por um fator de 2,89 no grupo de tratamento ativo)*

O útero

Norwitz, E. R., Robinson, J. N., Challis, J. R. The control of labor. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:660–666. *(Revisão)*

Thornton, S., Vatish, M., Slater, D. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. *Exp. Physiol.* 2001; 86:297–302. *(Revisa as razões para o uso de relaxantes uterinos no trabalho de parto prematuro, as evidências para a administração da atosibana e o papel da ocitocina, da vasopressiva e de seus receptores no início do trabalho de parto)*

Disfunção erétil

Doggrell, S. A. Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6:75–84. *(A vardenafila apresenta uma eficácia similar à da sildenafil. Sua única vantagem consiste em não inibir a fosfodiesterase VI, o que altera a percepção das cores, um efeito colateral raro que às vezes ocorre com a sildenafil. A tadalafila tem uma duração de ação mais longa)*

Recursos úteis na web

www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con2032228.pdf *(Uma tabela útil que quantifica o risco de câncer [de mama, do endométrio, do ovário], tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e doenças coronárias em relação à idade e à duração da TRH)*

¹O reconhecimento da importância da retroalimentação negativa no controle endócrino representou notável descoberta realizada em 1930 por Dorothy Price, assistente de laboratório na Universidade de Chicago, ao experimentar os efeitos da testosterona em ratos. Ela descreveu este princípio como “influência recíproca”, que ajuda a compreender a forma como muitos hormônios reprodutivos podem, de maneira confusa, causar um efeito e o seu oposto, se administrados em doses diferentes ou durante diferentes cursos temporais.

²Doses muito diferentes são usadas para várias condições: por exemplo, 2 mg/dia para acne, 100 mg/dia para hipersexualidade e 300 mg/dia para o câncer de próstata.

³Isso forma a base do teste sanguíneo padrão, a determinação das concentrações plasmáticas de LH/FSH, para confirmar se a mulher encontra-se na fase de pós-menopausa.

⁴Nos anos 1970, a primeira geração de pílulas, contendo mais de 50 µg de estrógeno, revelaram estar associadas a risco aumentado de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar.

⁵Eclâmpsia é uma condição patológica (envolvendo, entre outras coisas, pressão sanguínea elevada, edema e convulsões) que ocorre em mulheres grávidas.

⁶Em testes controlados aleatórios, proporção significativa dos homens cujo tratamento foi interrompido devido à disfunção erétil estava recebendo o placebo.

⁷A sildenafil foi, originalmente, criada para tratar angina, porém, nas fases iniciais dos testes, voluntários descreveram efeito em assuntos do coração em região anatômica francamente distinta da região precordial.

⁸Isso é importante, não somente para as pessoas que sofrem de angina e fazem uso de nitratos, como o gliceril trinitrato ou o mononitrato de isosorbida, de forma terapêutica ou profilática, e possuem risco de hipotensão devido à doença da artéria coronária, mas também para os indivíduos assintomáticos que fazem uso recreativo de nitrito de amila (“odorizadores”), devido ao seu efeito na musculatura pélvica.

Metabolismo ósseo

Considerações gerais

Neste capítulo, consideraremos primeiramente o envolvimento celular e bioquímico no processo de remodelagem óssea e os vários mediadores que o regulam. Então, descreveremos os fármacos utilizados para o tratamento de alterações ósseas, incluindo os novos agentes.

Introdução

Durante a vida, o esqueleto humano sofre um processo contínuo de remodelação – alguns ossos são reabsorvidos e outros se formam de maneira contínua – resultando numa substituição completa do esqueleto a cada 10 anos. A deterioração estrutural e a diminuição da massa óssea (osteoporose) ocorrem com o avançar da idade e constituem um problema de saúde mundial. Outras condições que conduzem a mudanças patológicas tratáveis nos ossos incluem problemas na alimentação e doenças malignas. A compreensão da biologia óssea tem apresentado avanços recentes significativos que levaram a vários novos fármacos de valor.

Estrutura e composição ósseas

O esqueleto humano consiste em 80% de osso cortical e 20% de osso trabecular. O osso cortical é a parte externa densa e compacta, e o osso trabecular é a malha interna. O primeiro predomina nas hastes dos ossos longos; o segundo, nas vértebras, epífises dos ossos longos e cristas ilíacas. O osso trabecular, por apresentar ampla superfície, é mais ativo metabolicamente e, portanto, mais atingido por fatores que levam à perda óssea (ver ao lado).

Os principais minerais nos ossos são o cálcio e os fosfatos. Mais de 99% do cálcio do corpo está no esqueleto, a maior parte como hidroxapatita cristalina, mas também como fosfatos e carbonatos não cristalinos; juntos, eles perfazem metade da massa óssea.

As principais células ósseas são os *osteoblastos*, os *osteoclastos* e os *osteócitos*.

- Os osteoblastos são células formadoras de osso derivadas de células precursoras da medula óssea e do periósteo: eles secretam componentes importantes (particularmente o colágeno) da matriz extracelular do osso – conhecido como *osteóide*. Desempenham também papel na ativação dos osteoclastos (Figs. 36.1 e 36.2).

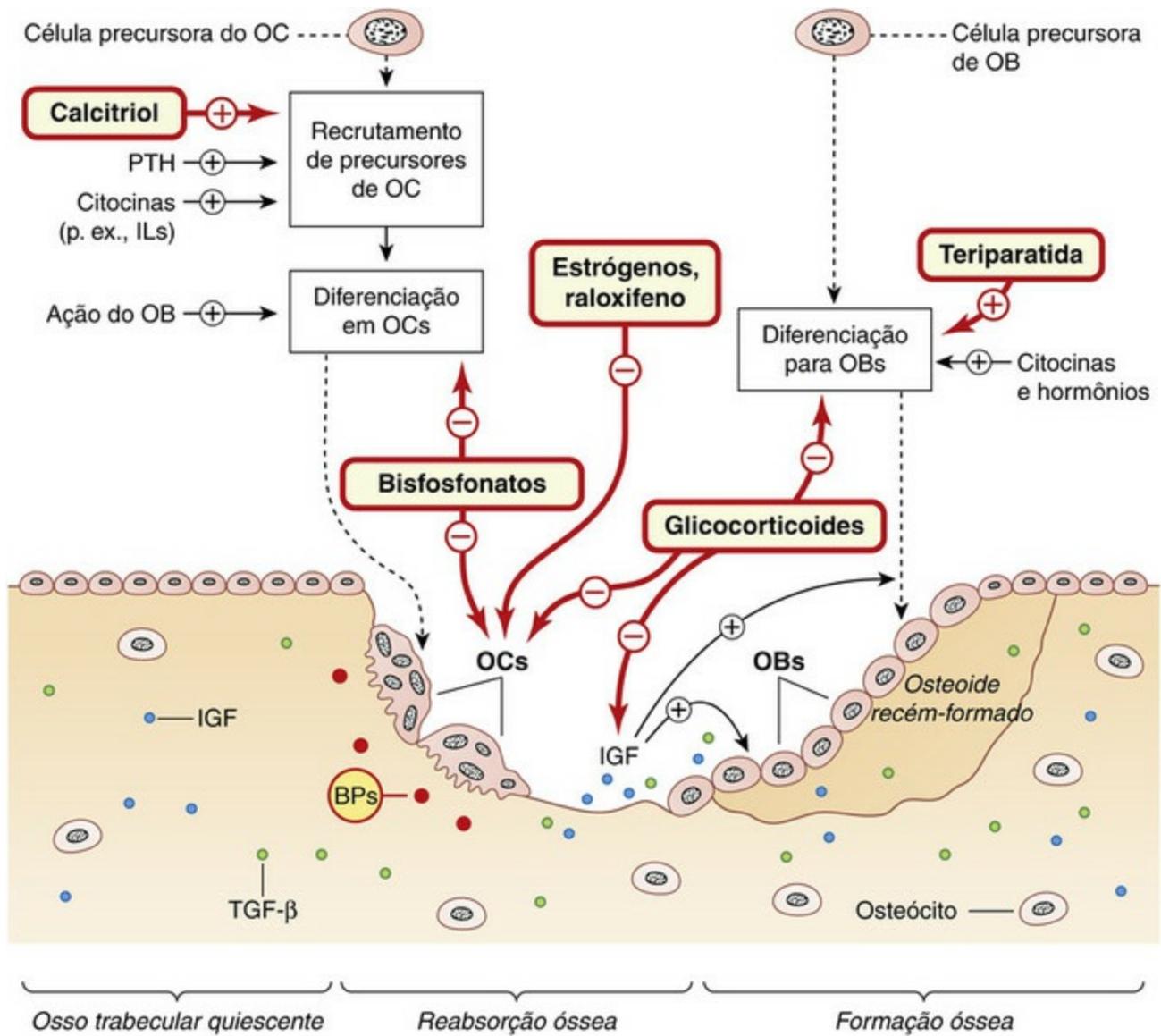


FIG. 36.1 O ciclo de remodelagem óssea e a ação dos hormônios, citocinas e fármacos. *Osso trabecular quiescente.* As citocinas, como fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e fator de crescimento transformador (TGF)- β , mostradas como pontos, estão incrustadas na matriz óssea. São mostradas a *reabsorção óssea* e a *formação óssea*. Os bifosfonatos (BPs) administrados são ingeridos pelos osteoclastos (Ocs) quando o osso é reabsorvido (não apresentado); IL, interleucina; PTH, hormônio paratiroide.

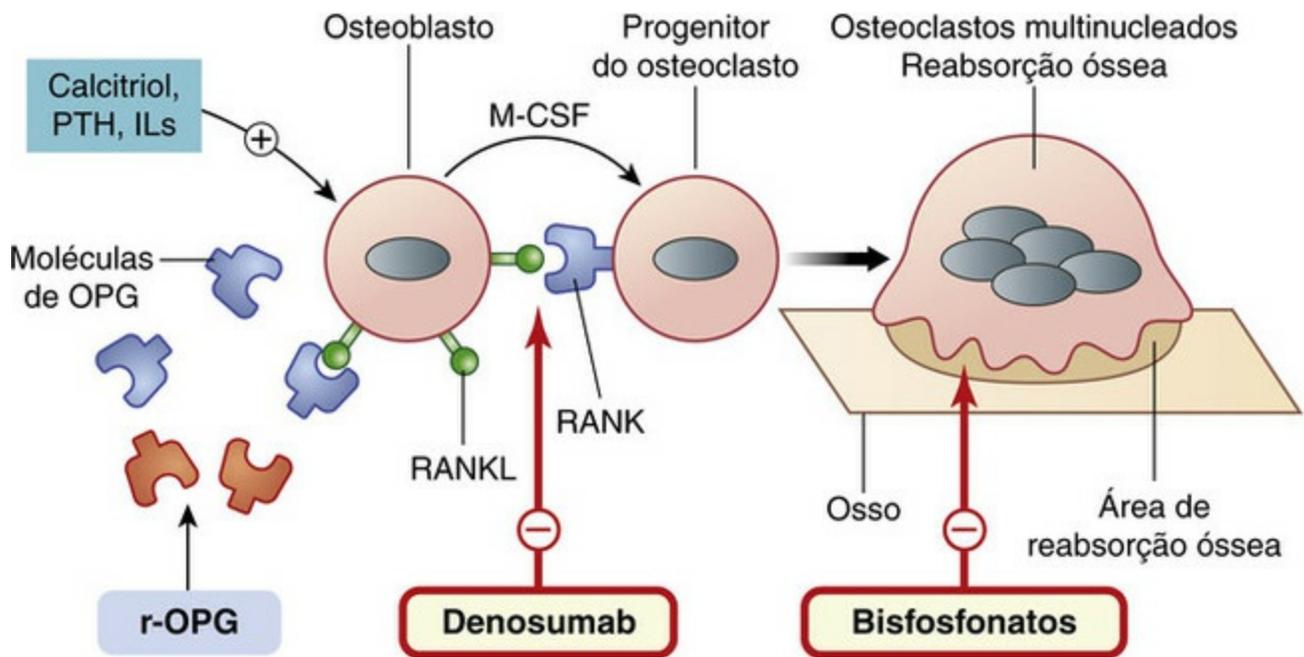


FIG. 36.2 Esquema do papel dos osteoblastos e das citocinas na diferenciação e ativação dos osteoclastos e a ação dos fármacos a este nível.

O osteoblasto é estimulado de forma a apresentar um ligante de superfície, o ligante RANK (RANKL). O RANKL interage com um receptor no osteoclasto – um receptor de diferenciação e ativação do osteoclasto, denominado RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa B), que provoca a diferenciação e ativação dos osteoclastos progenitores em osteoclastos maduros. Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Os anticorpos anti-RANKL (p. ex., deosumab) ligam o RANKL e previnem a interação RANK-RANKL. Os fármacos usados clinicamente são mostradas nos retângulos assinalados em vermelho.

- Os osteoclastos são células de reabsorção óssea multinucleadas derivadas de células precursoras da linhagem dos monócitos/macrófagos.
- Os osteócitos são derivados dos osteoblastos, que, durante a formação de um novo osso, incrustam-se na matriz óssea e diferenciam-se em osteócitos. Estas células formam uma rede celular interligada que, juntamente com as fibras nervosas localizadas no tecido ósseo, influenciam a resposta à carga mecânica. Os osteócitos “sentem” a pressão mecânica e respondem através da remodelação óssea e da produção de *esclerostina*, um mediador que reduz a formação óssea (Khosla *et al.*, 2008).
- Outras células importantes no tecido ósseo incluem monócitos/macrófagos, linfócitos e células endoteliais vasculares; estas produzem citocinas e outros mediadores implicados na remodelação óssea.

O osteoide é a matriz orgânica do osso, e seu principal constituinte é o colágeno. Outro componente, como as *proteoglicanas*, a *osteocalcina* e várias fosfoproteínas também são importantes; uma delas, a *osteonectina*, liga-se tanto ao cálcio quanto ao colágeno, unindo então esses dois constituintes principais da matriz óssea.

Os cristais de fosfato de cálcio na forma de hidroxapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ são depositados no osteoide, transformando-o na matriz óssea dura.

Além da sua função estrutural, o osso desempenha papel importante na homeostasia do cálcio.

Remodelagem óssea

Houve um progresso substancial no nosso conhecimento sobre o processo de remodelagem óssea (ver revisões por [Boyce & Xing, 2008](#); [Gallagher, 2008](#); [Deal, 2009](#); [Wright et al., 2009](#).)

O processo de remodelagem óssea envolve:

- atividade dos osteoblastos e osteoclastos ([Fig. 36.1](#));
- ações de várias citocinas ([Figs. 36.1 e 36.2](#));
- reciclagem dos minerais ósseos – particularmente cálcio e fosfato;
- ações de vários hormônios: o paratormônio (PTH), a família da vitamina D, os estrógenos, o hormônio de crescimento, os esteroides, a calcitonina e várias citocinas.

A dieta, os fármacos e fatores físicos (exercício, sobrecarga) também afetam a remodelagem. A perda óssea – de 0,5% a 1% por ano – começa por volta dos 35-40 anos de idade em ambos os sexos e aumenta até 10 vezes durante a menopausa, nas mulheres, ou com a castração no homem, e então, gradualmente, estabiliza-se a 1-3% por ano. A perda óssea durante a menopausa se dá pelo aumento da atividade dos osteoclastos e afeta principalmente o osso trabecular; a perda óssea posterior, em ambos os sexos, com aumento da idade, se deve à diminuição do número de osteoblastos e afeta principalmente o osso cortical.

Ação de células e citocinas

Um ciclo de remodelação inicia-se com o recrutamento de precursores de osteoclastos, seguido pela indução da diferenciação através das citocinas nesses osteoclastos para se tornarem osteoclastos maduros multinucleados ([Fig. 36.1](#)). Os osteoclastos aderem a uma zona de osso trabecular, deixando no local de contato uma borda irregularmente escavada. Eles se movem pelo osso escavando depressões pela secreção de íons de hidrogênio e de enzimas proteolíticas, principalmente a *cathepsina K*. Esse processo gradualmente libera citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1, do inglês, *insulin-like growth factor*) e o fator transformador do crescimento- β (TGF- β , do inglês, *transforming growth factor- β*), que ficam “presas” no osteoide ([Fig. 36.1](#)); estas, por sua vez, recrutam e ativam conjuntos sucessivos de osteoblastos que são estimulados a desenvolver-se a partir de células precursoras e ficam aguardando o “chamado” para exercer sua função ([Fig. 36.1](#)). Os osteoblastos invadem o local, sintetizando e secretando o osteoide, e secretando IGF-1 e TGF- β (que ficam presos no osteoide; ver anteriormente). Alguns osteoblastos tornam-se embutidos no osteoide, formando osteócitos; outros interagem com os precursores dos osteoclastos e os ativam – e retornamos ao início do ciclo.

Outras citocinas envolvidas na remodelagem óssea, diferentes do IGF-1 e TGF- β , incluem outros membros da família do TGF- β , como as *proteínas morfogênicas ósseas* (BMPs, do inglês, *bone morphogenic proteins*), várias interleucinas, vários hormônios e membros da família do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumour necrosis factor*). Um membro dessa última família – um ligante para receptor nas células precursoras de

osteoclastos – é de grande importância. O receptor é denominado (espere: a terminologia biológica ainda enfrenta problemas nesse caso) *RANK* (em inglês, *receptor activator of nuclear factor kappa β*), que significa *ativador do receptor do fator nuclear kappa B* (NF κ B), NF κ B sendo o principal fator de transcrição envolvido na diferenciação e ativação dos osteoclastos. E o ligante é denominado, não surpreendentemente, *RANK* ligante (RANKL).

▼ Os osteoblastos sintetizam e libertam *osteoprotegerina* (OPG), que é idêntica ao RANK e funciona como um receptor chamariz. Num processo conjunto de neutralização dos precursores de osteoblastos e de osteoclastos, a OPG pode ligar-se a RANKL¹ (criado pelas mesmas células que criam a OPG) e inibe a ligação de RANKL ao receptor funcional, RANK, no precursor de osteoclasto (Fig. 36.2). A proporção de RANKL/OPG é crítica para a formação e atividade dos osteoclastos, e o sistema RANK, RANKL, OPG é fundamental para o processo de remodelagem óssea (ver revisões por Boyce & Xing, 2008; Wright *et al.*, 2009).

¹RANKL é também às vezes confundido com o termo ligante de OPG.

Reciclagem dos minerais ósseos

Os principais minerais ósseos são o cálcio e os fosfatos.

Metabolismo do cálcio

A reciclagem diária dos minerais ósseos durante a remodelagem envolve cerca de 700 mg de cálcio. O cálcio tem várias funções no funcionamento fisiológico. O Ca²⁺ intracelular faz parte do mecanismo de transdução de sinais de muitas células (Cap. 4), assim a concentração de Ca²⁺ no fluido extracelular e no plasma, normalmente cerca de 2,5 mmol/l, necessita ser controlada com grande precisão. A concentração de Ca²⁺ é regulada por interações entre o PTH e variadas formas de vitamina D (Figs. 36.3 e 36.4); a calcitonina também desempenha seu papel.

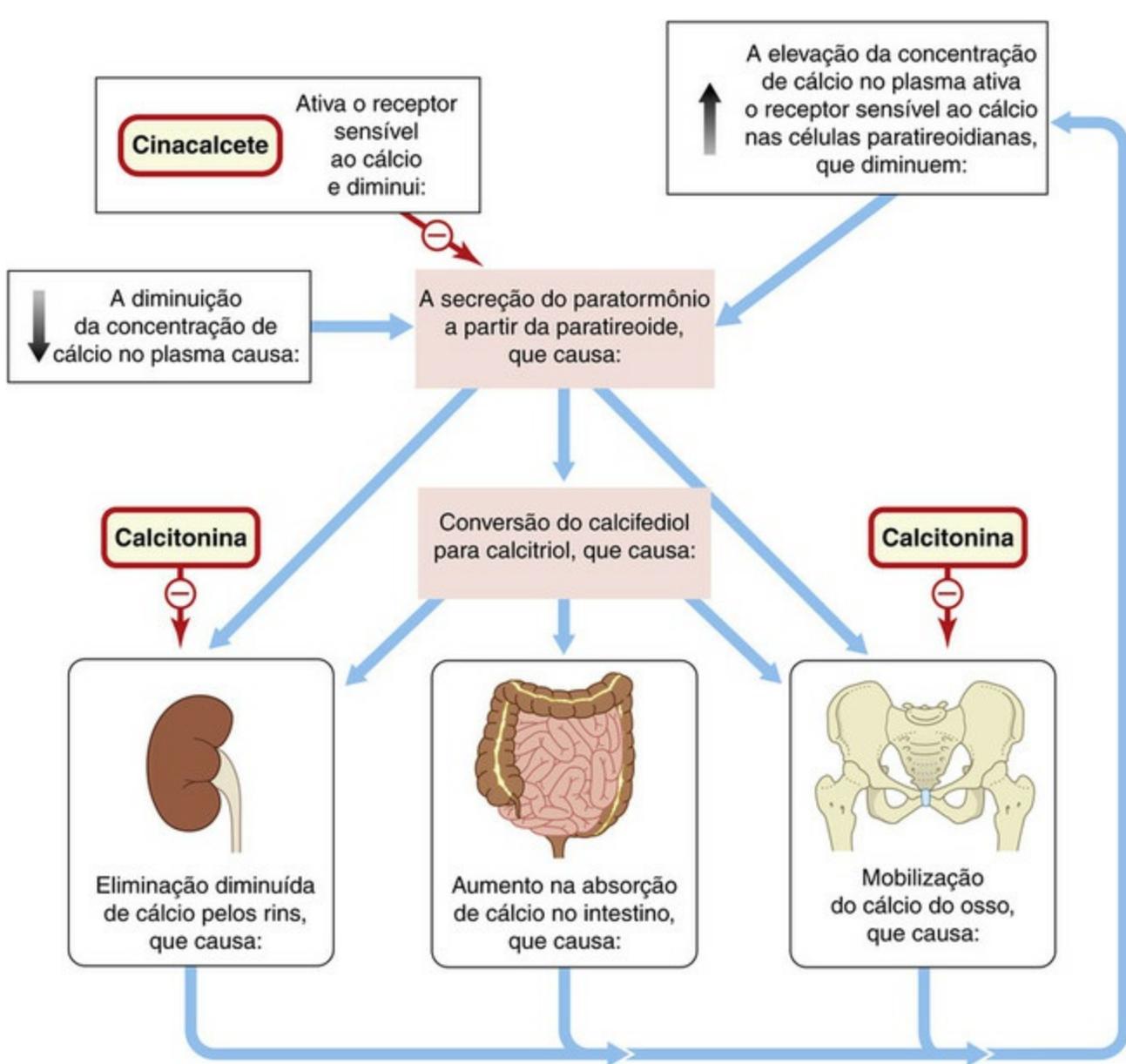


FIG. 36.3 Principais fatores envolvidos na manutenção da concentração de Ca^{2+} no plasma e a ação de fármacos.

O receptor de cálcio nas células da paratireoide é um receptor acoplado à proteína G. O calcifediol e o calcitriol são metabólitos da vitamina D_3 e constituem os “hormônios” 25-hidroxivitamina D_3 e 1,25-di-hidroxivitamina D_3 , respectivamente. A calcitonina endógena, secretada pela tireoide, inibe a mobilização do Ca^{2+} a partir do osso e diminui a sua reabsorção nos rins, reduzindo então o Ca^{2+} sanguíneo. A calcitonina é também administrada terapêuticamente na osteoporose.

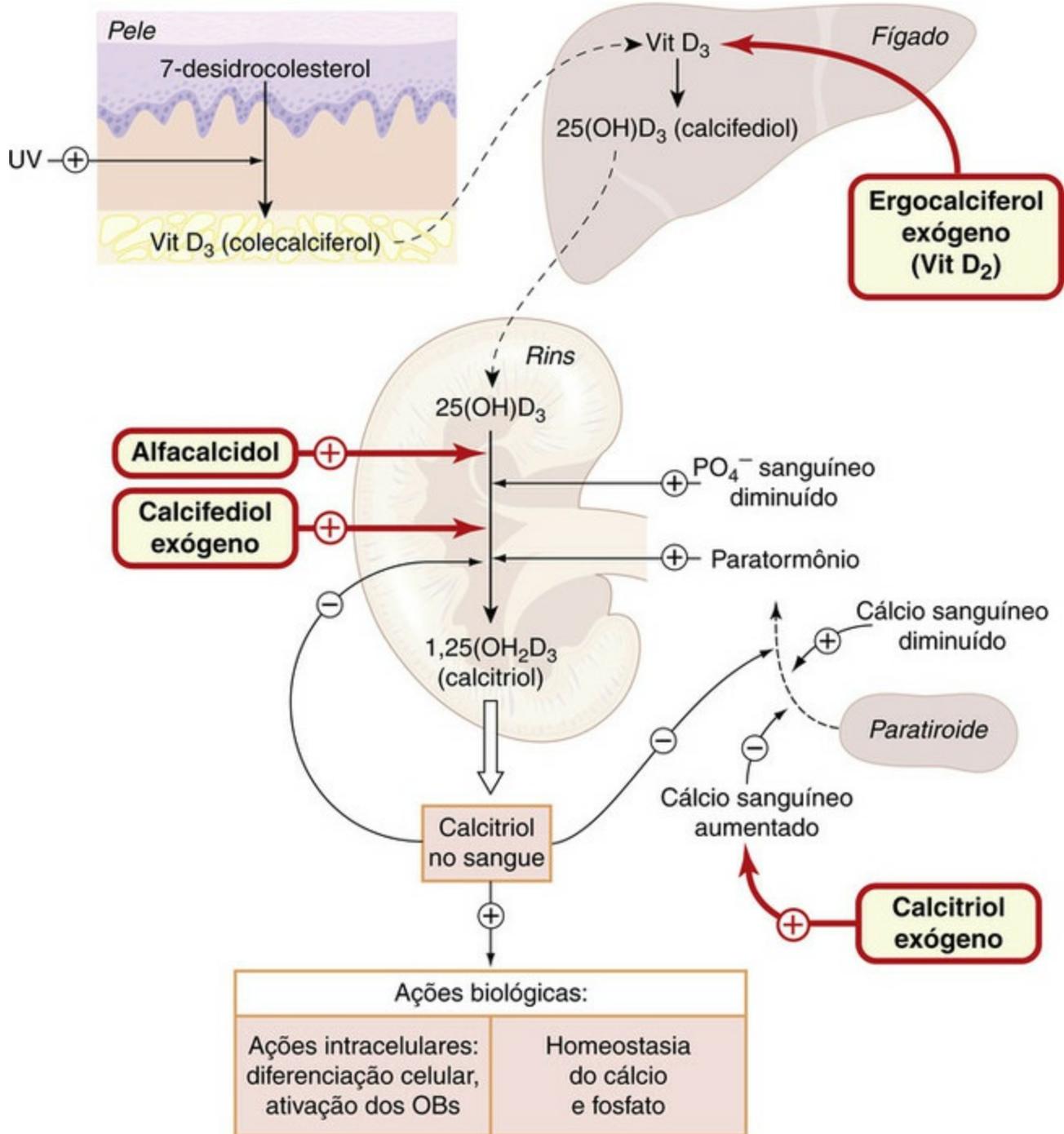


FIG. 36.4 Resumo das ações da vitamina D sobre o sistema endócrino e a ação dos fármacos. O ergocalciferol exógeno, a vitamina (Vit) D₂ (formado nas plantas pela luz ultravioleta, UV), é convertido para os metabólitos D₂ correspondentes no fígado, assim como a di-hidrotaquisterol D₂ análoga (não mostrada). O alfacalcidol (1 α -hidroxicolecalciferol) é 25-hidroxilado para calcitriol no fígado. OB, osteoblasto.

A absorção do cálcio no intestino envolve a proteína ligante do Ca²⁺, cuja síntese é regulada pelo calcitriol (Fig. 36.3). É provável que o conteúdo total de cálcio do corpo seja regulado amplamente por este mecanismo de absorção, porque a eliminação urinária do Ca²⁺ normalmente permanece mais ou menos constante. No entanto, com concentrações elevadas de Ca²⁺ no sangue, a eliminação urinária aumenta, e, com concentrações sanguíneas baixas, a eliminação urinária pode ser reduzida pelo PTH e pelo calcitriol, ambos acelerando a reabsorção do Ca²⁺ nos túbulos renais (Fig. 36.3).

Metabolismo do fósforo

Os fosfatos são importantes constituintes ósseos e são também extremamente importantes na estrutura e função de todas as células do corpo. São constituintes dos ácidos nucleicos, fornecem energia na forma de ATP e controlam – através da fosforilação – a atividade de muitas proteínas funcionais. Também atuam como tampões intracelulares e eliminam os íons de hidrogênio nos rins.

A absorção de fosfato é um processo que requer energia e é regulado pelo *calcitriol*. A deposição do fosfato no osso, como hidroxapatita, depende da concentração plasmática de PTH, que, juntamente com o calcitriol, mobiliza tanto o Ca^{2+} quanto o fosfato da matriz óssea. O fosfato é eliminado pelos rins; aqui o PTH inibe a reabsorção e, assim, aumenta a eliminação.



Remodelagem óssea

- O osso é continuamente remodelado ao longo da vida. Os eventos do ciclo de remodelagem são os seguintes:
 - os osteoclastos, após serem ativados pelos osteoblastos, reabsorvem osso pela escavação de lacunas nas trabéculas ósseas. Nessas lacunas, os osteoblastos formadores de osso secretam osteoide (matriz óssea), que consiste principalmente em colágeno, mas também contém osteocalcina, osteonectina, fosfoproteínas e citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e o fator transformador do crescimento (TGF)- β
 - o osteoide é então mineralizado, ou seja, cristais de fosfato de cálcio complexados (hidroxapatita) são depositados.
- O metabolismo ósseo e a mineralização envolvem a ação do paratormônio, a família da vitamina D e várias citocinas (p. ex., IGF, a família do TGF- β e interleucinas). O declínio nos níveis fisiológicos de estrógeno e nos níveis terapêuticos de glicocorticoides pode resultar em reabsorção óssea não equilibrada pela formação óssea – levando à osteoporose.

Hormônios envolvidos no metabolismo e na remodelação dos ossos

Os principais hormônios envolvidos no metabolismo e remodelação ósseos são o paratormônio (PTH), os membros da família da vitamina D, os estrógenos e a calcitonina. Os glicocorticoides e o hormônio da tireoide também afetam o osso.

Paratormônio

O paratormônio, que consiste em um polipeptídeo de cadeia única com 84 aminoácidos, é um regulador fisiológico importante do metabolismo do Ca^{2+} . Ele atua nos receptores de PTH em diferentes tecidos (ósseo, renal, gastrointestinal) para manter a concentração plasmática de Ca^{2+} . Ele mobiliza Ca^{2+} a partir do osso, promove sua reabsorção pelos rins e estimula a síntese de calcitriol, que, por sua vez, aumenta a absorção de Ca^{2+} do intestino e age em sinergia com o PTH na mobilização do Ca^{2+} ósseo (Figs. 36.3 e 36.4). O PTH promove a eliminação de fosfato e, assim, seu efeito final é aumentar a concentração

de Ca^{2+} no plasma e reduzir a de fosfato.

A mobilização do Ca^{2+} a partir do osso pelo PTH é mediada, pelo menos em parte, pela estimulação do recrutamento e ativação dos osteoclastos. A secreção patológica excessiva do PTH (hiperparatireoidismo) inibe a atividade osteoblástica (não mostrada na Fig. 36.1). Mas administrados terapêuticamente em dosagem baixa e intermitente, o PTH e fragmentos de PTH, paradoxalmente, estimulam a atividade dos osteoblastos e aceleram a formação óssea.

O paratormônio é sintetizado nas células das glândulas paratireoides e armazenado em vesículas. O principal fator controlador de sua secreção é a concentração de cálcio ionizado no plasma, com o Ca^{2+} plasmático baixo estimulando a secreção; e, se elevado, ele diminui a secreção pela ligação e ativação do receptor de superfície acoplado à proteína G sensível ao Ca^{2+} (Cap. 3 e Fig. 36.3). (Para revisões, ver Stewart, 2004; Deal, 2009.)

Vitamina D

A vitamina D (calciferol) consiste em um grupo de precursores lipofílicos que são convertidos no corpo em metabólitos biologicamente ativos que funcionam como hormônios verdadeiros, circulando no sangue e regulando as atividades de vários tipos celulares (Reichel *et al.*, 1989). Sua principal ação, mediada pelos receptores nucleares da superfamília de receptores esteroidais (Cap. 3), é a manutenção do Ca^{2+} plasmático pelo aumento da absorção de Ca^{2+} no intestino, mobilizando o Ca^{2+} a partir do osso e diminuindo sua eliminação renal (Fig. 36.3). Em humanos, há duas formas importantes de vitamina D, denominadas D_2 e D_3 :

1. O *ergocalciferol* da dieta (D_2), derivado do ergosterol nas plantas.
2. O *colecalfiferol* (D_3), gerado na pele a partir do 7-desidrocolesterol, pela ação da irradiação ultravioleta durante a exposição ao sol, tendo sido o 7-desidrocolesterol formado a partir do colesterol na parede do intestino.

No fígado, o colecalfiferol é convertido em *calcifediol* (25-hidroxivitamina D_3), que, por sua vez, é convertido em uma série de outros metabólitos de atividade variada nos rins, sendo o mais potente o *calcitriol* (1,25-di-hidroxivitamina D_3); ver Figura 36.4.

A síntese de calcitriol a partir do calcifediol é regulada pelo PTH e é também influenciada pela concentração de fosfato no plasma e pela concentração do próprio calcitriol através de um mecanismo de retroalimentação (*feedback*) negativa (Fig. 36.4). Os receptores para o calcitriol são ubíquos, e o calcitriol é importante no funcionamento de muitos tipos celulares.

As ações principais do calcitriol são a estimulação da absorção do Ca^{2+} e do fosfato no intestino e a mobilização de Ca^{2+} a partir do osso, mas ele também aumenta a reabsorção de Ca^{2+} nos túbulos renais (Fig. 36.3). Seus efeitos no osso envolvem a promoção da maturação dos osteoclastos e a estimulação indireta da atividade deles (Figs. 36.1 e 36.3). Ele diminui a síntese de colágeno pelos osteoblastos. No entanto, o efeito no osso é complexo e não está limitado à mobilização de Ca^{2+} , porque na deficiência clínica de vitamina D (pág. 444), na qual a mineralização do osso está prejudicada, a administração

de vitamina D restaura a formação óssea. Uma explicação pode ser encontrada no fato de o calcitriol estimular a síntese de *osteocalcina*, a proteína de ligação do Ca^{2+} da matriz óssea.

Estrógenos

Os estrógenos desempenham um papel importante na manutenção da integridade do tecido ósseo nas mulheres adultas, atuando nos osteoblastos e nos osteoclastos. O estrógeno inibe as citocinas que recrutam osteoclastos e que impedem a reabsorção óssea, a ação mobilizadora de Ca^{2+} do PTH. Aumenta a proliferação de osteoblastos, aumenta a produção de TGF- β e de proteínas ósseas morfogenéticas e inibe a apoptose (Cap. 5). A queda de estrógeno, como acontece fisiologicamente na menopausa, leva frequentemente à osteoporose.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio peptídico secretado pelas células “C”, encontradas entre as células foliculares da tireoide (Cap. 34).

A ação principal da calcitonina ocorre no osso; inibe a reabsorção óssea ao ligar-se a um receptor inibitório nos osteoclastos. Nos rins, ela reduz a reabsorção do Ca^{2+} e do fosfato nos túbulos proximais. Assim, tem, como efeito final, a diminuição da concentração de Ca^{2+} plasmático (Fig. 36.3).

A secreção é determinada principalmente pela concentração de Ca^{2+} no plasma.

Outros hormônios

Concentrações fisiológicas de glicocorticoides são necessárias para a diferenciação dos osteoblastos. Grandes concentrações inibem a formação óssea, por impedirem a diferenciação e a atividade dos osteoblastos, e podem estimular a ação dos osteoclastos – levando à osteoporose, que é uma das características da síndrome de Cushing (Fig. 33.7) e um efeito adverso importante da administração de glicocorticoides (Cap. 33).

A tiroxina estimula a ação dos osteoclastos, reduzindo a densidade óssea e liberando Ca^{2+} . A osteoporose ocorre em associação à tirotoxicose, e é importante não exceder a dosagem de tiroxina durante o tratamento do hipotireoidismo (Cap. 34).



Paratormônio, vitamina D e homeostasia dos minerais ósseos

- A família da vitamina D origina hormônios verdadeiros; os precursores são convertidos em calcifediol no fígado e, a seguir, no hormônio principal, o calcitriol, nos rins.
- O calcitriol eleva a concentração plasmática de Ca^{2+} pela sua mobilização a partir do osso, aumentando sua absorção no intestino e diminuindo sua eliminação pelos rins.
- O paratormônio (PTH) eleva o Ca^{2+} sanguíneo pelo aumento da síntese do calcitriol,

mobilizando o Ca^{2+} do osso e reduzindo sua eliminação pelos rins. Paradoxalmente, pequenas doses de PTH administradas intermitentemente *aumentam* a formação óssea através de um efeito anabólico.

- A calcitonina (secretada a partir da tireoide) reduz a reabsorção do Ca^{2+} a partir do osso pela inibição da atividade osteoclástica.

Doenças ósseas

A redução da massa óssea com distorção da microarquitetura é denominada *osteoporose*; a redução do conteúdo mineral é denominada *osteopenia*. A densitometria óssea, DEXA (do inglês *dual-energy X-ray absorptiometry*), e a tomografia computadorizada quantitativa são os métodos comuns no diagnóstico da gravidade da osteoporose e na monitoração do efeito do tratamento (Riggs *et al.*, 2012). O osso osteoporótico sofre fratura facilmente após trauma mínimo. As causas mais comuns de osteoporose são a deficiência de estrógeno na pós-menopausa e a deterioração da homeostasia óssea relacionada com a idade. Estima-se que 50% das mulheres e 20% dos homens acima dos 50 venham a ter uma fratura devido à osteoporose. Com o aumento da esperança média de vida, a osteoporose atingiu proporções epidêmicas e é um problema importante de saúde pública, afetando cerca de 75 milhões de pessoas nos EUA, Japão e Europa. Outros fatores predisponentes incluem hormônios catabólicos que favorecem a proteólise, tal como a administração excessiva de tiroxina ou glicocorticoides. Outras doenças ósseas evitáveis ou tratáveis incluem *osteomalacia* e *raquitismo* (a forma infantil da osteomalacia), nas quais existe uma mineralização óssea deficitária provocada por déficit de vitamina D, seja devido a uma alimentação pobre em vitamina D e falta de luz solar, seja devido a doenças renais que resultam numa síntese reduzida do hormônio ativo calcitriol (Cap. 29); e na *Doença de Paget*, na qual existe uma perturbação dos processos de reabsorção e remodelação ósseas como consequência da mutação do gene que codifica uma proteína de ligação de ubiquitina,² denominada sequestosome 1 (Rea *et al.*, 2013), uma proteína envolvida na sinalização do RANK/NF κ B (pág. 441).

Fármacos utilizados no tratamento de doenças ósseas

Atualmente, dois tipos de agentes são utilizados para o tratamento da osteoporose:

1. *Fármacos antirreabsortivos*, que reduzem a perda óssea; por exemplo, bisfosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMs), **denosumab**, cálcio.
2. *Agentes anabólicos* que aumentam a formação óssea; por exemplo, PTH, **teriparatida**. O **estrôncio** possui ambas as ações.

O raquitismo e a osteomalacia são tratados com preparações de vitamina D.

A doença de Paget é comum, mas apenas uma pequena porcentagem dos pacientes apresenta sintomas; se for necessário tratamento médico, bifosfonatos como o **pamidronato** ou o **zoledronato** (ver adiante) são muito eficazes e muito mais convenientes do que as injeções frequentes de **calcitonina de salmão**, anteriormente o

único tratamento médico eficaz. Uma única dose intravenosa de zoledronato (5 mg) pode suprimir a elevada fosfatase alcalina que marca a atividade da doença de Paget por mais de 2 anos.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos (Fig. 36.5) são análogos do pirofosfato resistentes a enzimas, sendo constituintes normais dos fluidos teciduais que se acumulam no osso e possuem o papel de regular a reabsorção óssea. Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea, atuando principalmente nos osteoclastos. Formam complexos com o cálcio na matriz óssea e são liberados lentamente conforme o osso é reabsorvido pelos osteoclastos, que ficam assim expostos a altas concentrações locais de bifosfonatos.

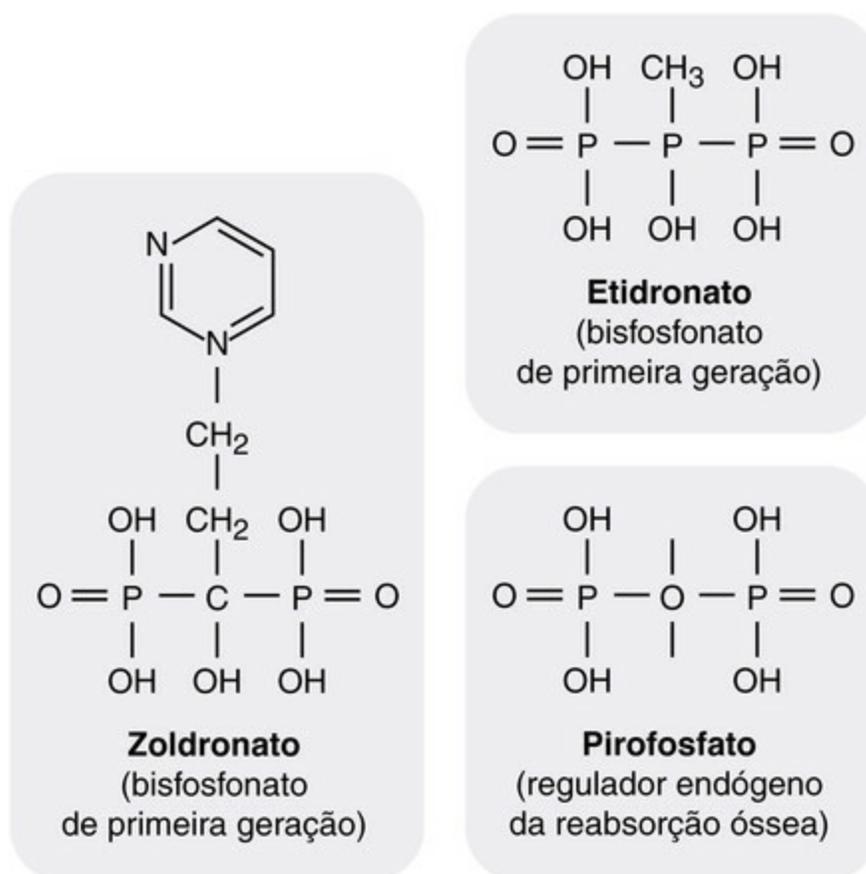


FIG. 36.5 Estrutura dos bisfosfonatos.

A substituição do átomo de oxigênio no pirofosfato torna os compostos resistentes à ação de enzimas. A adição de cadeias laterais nitrogenadas altera o mecanismo de ação (ver no texto) e aumenta, em muito, a potência.

Mecanismos de ação

Os bifosfonatos reduzem a taxa de remodelação óssea. Podem ser agrupados em duas classes:

1. Os compostos simples, que são muito semelhantes ao pirofosfato (p. ex., **etidronato**). São incorporados aos análogos do ATP que se acumulam nos osteoclastos e promovem sua apoptose.

2. Amino-bifosfonatos potentes (p. ex., **pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato**). Previnem a reabsorção óssea ao interferirem, por prenilação, na ancoragem das proteínas celulares de superfície à membrana dos osteoclastos e, desse modo, evitam a ligação dos osteoclastos ao osso (Strewler, 2005).

Aspectos farmacocinéticos

Os bifosfonatos são administrados por via oral com muita água e com o estômago vazio, com o paciente sentado ou em pé e, no mínimo, 30 minutos antes do café da manhã, devido ao risco de problemas esofágicos graves; no caso do pamidronato, ibandronato ou zoledronato, a administração é por via intravenosa. São mal absorvidos pelo intestino. Cerca de 50% dos fármacos absorvidos acumulam-se em locais de mineralização óssea, onde aderem aos cristais de hidroxiapatite, potencialmente durante meses ou anos, até que o osso é absorvido. O fármaco livre é excretado inalterado pelos rins.

A absorção é prejudicada pelos alimentos, especialmente o leite, por isso os fármacos devem ser tomados com o estômago vazio.

Os *efeitos adversos* incluem distúrbios gastrointestinais como úlceras pépticas e esofagite (por vezes erosão esofágica ou constrição esofágica). Ocasionalmente pode ocorrer dor nos ossos. Foram relatadas fraturas atípicas do fêmur em tratamentos de longa duração, principalmente no caso de osteoporose, e a necessidade do uso contínuo deve ser reavaliada periodicamente (p. ex., após 5 anos). Administrados por via intravenosa, alguns bifosfonatos (em particular o zoledronato) podem levar à osteonecrose (literalmente “morte do osso”) da mandíbula, especialmente em pacientes com doenças malignas; é necessário um exame dentário antes do tratamento (seguido pela prescrição de um tratamento de recuperação). Após a infusão de zoledronato, administra-se um suplemento de cálcio e de vitamina D durante pelo menos dez dias.

Uso clínico

O alendronato e o risedronato são administrados por via oral para a profilaxia e o tratamento da osteoporose. O etidronato é uma alternativa. O clodronato é utilizado no caso de pacientes com doenças malignas que envolvem o osso, e o pamidronato é administrado por infusão intravenosa para o tratamento de hipercalcemia da malignidade ou para doença de Paget. O ibandronato é administrado de forma intravenosa a cada 3-4 semanas em pacientes com câncer de mama metastático ósseo ou a cada 3 meses para o tratamento de osteoporose pós-menopausa. O zoledronato, cuja administração é intravenosa, é utilizado no caso de malignidades avançadas envolvendo o osso, na doença de Paget e em casos selecionados de osteoporose (pós-menopausa ou em homens), quando é administrado uma vez por ano ou ainda com menor frequência (ver quadro clínico adiante).



- São análogos estáveis do pirofosfato ativos por via oral, os quais são incorporados ao osso em remodelagem e permanecem nesse local por meses ou anos.
- São liberados quando ocorre a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, expondo os osteoclastos a seus efeitos.
- Os compostos de primeira geração (p. ex., **etidronato**) atuam promovendo a apoptose dos osteoclastos.
- Os compostos de segunda geração (p. ex., **risedronato**), com cadeias laterais contendo nitrogênio, são muito mais potentes e previnem a ação dos osteoclastos através da inibição da prenilação necessária para o ancoramento de proteínas funcionais da membrana.
- Utilizados por longos períodos para tratamento da osteoporose e na doença de Paget sintomática.
- Os principais efeitos adversos são os distúrbios gastrointestinais (especialmente esofágicos); um efeito adverso raro, mas grave, dos fármacos mais potentes (particularmente o **zoledronato**) é a osteonecrose da mandíbula.



Usos clínicos dos bisfosfonatos

- **Osteoporose:**
 - prevenção “primária” de fraturas em indivíduos de alto risco (p. ex., com osteoporose estabelecida, muitos fatores de risco para osteoporose, sistemicamente tratados com glicocorticoides);
 - prevenção “secundária” após fratura osteoporótica;
 - o **alendronato** via oral, administrado diária ou semanalmente, em conjunto com cálcio e vitamina D₃. O **risedronato** ou o **etidronato** são alternativas; o **zoledronato** é administrado anualmente ou com menos frequência através de infusão intravenosa; é o bifosfonato mais potente e com maior potencial para causar osteonecrose da mandíbula – um exame dentário e tratamentos dentários são pré-requisitos para o tratamento.
- **Doença maligna** envolvendo o osso (p. ex., câncer de mama metastático, mieloma múltiplo):
 - para reduzir a lesão e a dor óssea e a hipercalcemia (p. ex., **clodronato**, **ibandronato**, **zoledronato**).
- **Doença de Paget** do osso (p. ex., **etidronato**, **pamidronato**), administrados de maneira intermitente e com monitoração do fosfato no soro, da fosfatase alcalina e da hidroxiprolina urinária (um produtor de colágeno).

Estrógenos e compostos relacionados

O declínio do estrógeno endógeno é fator importante na osteoporose pós-menopausa, e há evidências de que a administração de estrógenos como terapia de reposição hormonal (TRH, ver [Cap. 35](#)) pode melhorar essa condição. Como a TRH possui ações em muitos sistemas, têm sido desenvolvidos agentes (p. ex., **raloxifeno**, ver [Cap. 35](#)) que mostram ações agonistas em alguns tecidos e ações antagonistas em outros. Esses agentes são denominados *moduladores seletivos de receptores de estrógenos* (SERMs).

Raloxifeno

O raloxifeno é um SERM que estimula os osteoblastos e inibe os osteoclastos. Possui também ações agonistas no sistema cardiovascular e atividade antagonista em tecido mamário e no útero.

É bem absorvido no trato gastrointestinal e está sujeito a um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado com formação de glucoronidos que sofrem reciclagem entero-hepática. A biodisponibilidade é de apenas cerca de 2%. Apesar da baixa concentração plasmática, o raloxifeno está concentrado nos tecidos e é convertido num metabólito ativo no fígado, pulmões, tecido ósseo, baço, útero e rins. Em média, a sua meia-vida é de 32 horas. É majoritariamente excretado nas fezes.

Os *efeitos adversos* incluem ondas de calor, câimbras nas pernas, sintomas semelhantes aos da gripe e edema periférico. Mais raramente, tromboflebite e tromboembolismo. Outros efeitos adversos raros são a trombocitopenia, alterações gastrointestinais, exantemas, elevação da pressão sanguínea e tromboembolismo arterial. O raloxifeno não é recomendado para prevenção primária de fraturas osteoporóticas, porém é uma alternativa aos bisfosfonatos para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa que não toleram os bisfosfonatos.

Paratormônio e teriparatida

A PTH e os fragmentos de PTH administrados em pequenas doses, paradoxalmente, *estimulam* a atividade dos osteoblastos e *aumentam* a formação óssea; são utilizados pelos especialistas para tratar determinados pacientes femininos ou masculinos com osteoporose, principalmente grave. O composto principal atualmente utilizado é a **teriparatida** – o fragmento peptídico (1-34) recombinante da PTH. Outro peptídeo análogo está em desenvolvimento (**ostabolin**, uma PTH 1-35 cíclica, que se espera que possa aumentar a massa óssea com menos efeitos do que a PTH ou a teriparatida na reabsorção óssea e, conseqüentemente, na concentração de cálcio no plasma).

A teriparatida reverte a osteoporose através da estimulação da formação de um novo osso ([Yasothan & Santwana, 2008](#)). Ela aumenta a massa óssea, a integridade estrutural e a força óssea, por aumentar o número de osteoblastos e pela ativação daqueles osteoblastos já existentes no osso. Também reduz a apoptose dos osteoblastos.

Atua na PTH₁ e PTH₂, receptores ligados à proteína G nas membranas das células alvo, e os seus efeitos são mediados através da ativação da adenil ciclase e das fosfolipases A, C e D e conseqüentes aumentos no AMP cíclico e no Ca²⁺ intracelular ([Deal, 2009](#)).

A teriparatida é administrada subcutaneamente uma vez ao dia. Ela é bem tolerada e seus efeitos adversos graves são poucos. Podem ocorrer náuseas, vertigens, cefaleia e artralgias. Têm sido relatadas, também, hipercalcemia discreta, hipotensão ortostática transitória e câimbras nas pernas.

Estrôncio

O **estrôncio** (um elemento escocês descoberto nas minas de estanho na região de

Strontian e administrado como ranelato de estrôncio) inibe a reabsorção óssea e também estimula a formação óssea. Previne as fraturas vertebrais e não vertebrais nas mulheres idosas (Fogelman & Blake, 2005). No entanto, e tal como o bário, bloqueia os canais de potássio responsáveis pelo tônus basal vasodilatador e está associado a um risco aumentado de doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio. Também pode causar reações alérgicas graves e está limitado ao tratamento de formas graves de osteoporose.

O mecanismo exato não é claro. Tal como o cálcio, o estrôncio é absorvido pelo intestino, incorporado no osso e excretado através dos rins. Os íons de estrôncio estimulam os receptores de cálcio, provocando a diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos, o que aumenta a formação óssea e segrega osteoprotegerina. O estrôncio inibe os osteoclastos e, desse modo, diminui a reabsorção óssea. Os átomos de estrôncio são adsorvidos pelos cristais de hidroxiapatita, mas acabam sendo trocados por cálcio nos minerais ósseos e permanecem no osso por muitos anos.

O fármaco é bem tolerado; relata-se baixa incidência de náusea e diarreia.

Preparações de vitamina D

Os preparados de vitamina D são utilizados no tratamento de carências de vitamina D, problemas ósseos associados a insuficiência renal (“osteodistrofia renal”) e hipoparatiroidismo – o hipoparatiroidismo agudo é tratado com cálcio por via intravenosa e preparados de vitamina D injetáveis.

O preparado principal de vitamina D, usado clinicamente, é o **ergocalciferol**. Outros preparados são o **alfacalcidol** e o **calcitriol**. Podem ser administrados por via oral e são bem absorvidos, exceto no caso de doença hepática obstrutiva (a vitamina D é lipossolúvel e os sais biliares são necessários para a absorção). O **paricalcitol**, um análogo sintético da vitamina D que apresenta menor probabilidade de causar hipercalcemia, é utilizado no tratamento e na prevenção do hiperparatiroidismo secundário que ocorre em pacientes com insuficiência renal crônica devido à hiperfosfatemia associada (Salusky 2005).

Administrada por via oral, a vitamina D liga-se a uma globulina α específica no sangue e pode encontrar-se vitamina D exógena na gordura muitos meses após a administração. A principal via de eliminação é nas fezes.

Os usos clínicos dos preparados de vitamina D são apresentados no quadro.

A ingestão excessiva de vitamina D causa hipercalcemia. Se esta persistir, especialmente na presença de concentrações altas de fosfatos, os sais de cálcio ficam depositados nos rins e na urina, provocando insuficiência renal e litíase renal.



Usos clínicos da vitamina D

- Estados de deficiência: prevenção e tratamento do *raquitismo*, *osteomalácia* e deficiência de vitamina D devida à *má absorção* e *doenças hepáticas* (**ergocalciferol**).

- Hipocalcemia causada pelo *hipoparatiroidismo* (**ergocalciferol**).
- *Osteodistrofia da insuficiência renal crônica*, consequência da diminuição da geração de calcitriol (**calcitriol** ou **alfacalcidol**).

Os níveis plasmáticos de Ca^{2+} devem ser monitorados durante o tratamento com vitamina D.

Agentes biológicos

O **denosumab** é um anticorpo monoclonal humano recombinante que inibe o RANKL, o primeiro sinal na reabsorção óssea (pág. 441). Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2010 para utilização em mulheres na pós-menopausa com risco de osteoporose e para prevenir problemas relacionados com os ossos em pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos. Estão em curso ensaios para outras indicações. É especialmente útil quando os bifosfonatos não são aconselháveis. As carências em cálcio e vitamina D necessitam ser corrigidas e devem ser feitos exames dentários antes de o tratamento com denosumab ser iniciado, para reduzir os riscos de osteonecrose da mandíbula (tal como com os bifosfonatos potentes; ver quadro clínico, pág. 445). É administrado em injeções subcutâneas (60 mg) de 6 em 6 meses a mulheres na pós-menopausa e a homens com cancro da próstata com risco aumentado de osteoporose devido à ablação hormonal; ou administrado mais frequentemente (mensalmente) em pacientes com metástases nos ossos. Os efeitos adversos incluem alteração dos hábitos intestinais (diarreia ou constipação), dispneia, hipocalcemia, hipofosfatemia, infecções (respiratórias, ouvidos, celulite) ou erupções cutâneas, bem como (raramente) osteonecrose da mandíbula.

Calcitonina

A principal preparação disponível para uso clínico (ver o quadro clínico) é a **salcatonina** (calcitonina sintética do salmão). A calcitonina humana sintética também está disponível. A calcitonina é administrada por injeção subcutânea ou intramuscular, e pode ocorrer efeito inflamatório restrito ao lugar da injeção. Ela pode também ser administrada por via intranasal, que é mais conveniente, mas menos eficaz. Sua meia-vida plasmática é de 4-12 minutos, mas sua ação continua por várias horas.

Os *efeitos adversos* incluem náusea e vômito. Pode ocorrer rubor facial, assim como sensação de formigamento nas mãos e gosto desagradável na boca.



Usos clínicos de calcitonina/salcatonina

Estes agentes são atualmente menos utilizados.

- *Hipercalcemia* (p. ex., associada à neoplasia).
- *Doença de Paget* do osso (para aliviar a dor e reduzir complicações neurológicas), mas é muito mais inconveniente que a injeção de um bifosfonato potente.

- *Osteoporose* pós-menopausa e induzida por corticosteroide (com outros agentes).

Sais de cálcio

Os sais de cálcio usados terapêuticamente incluem **gluconato de cálcio** e **lactato de cálcio**, administrados oralmente. O gluconato de cálcio é também usado para injeção intravenosa no tratamento de emergência da hipercalemia ([Cap. 29](#)); injeção intramuscular não é usada, por causar necrose local.

O **carbonato de cálcio**, um antiácido e um agente fixador de fosfatos ([Cap. 29](#)), é normalmente pouco absorvido pelo intestino (o que é uma vantagem, pois efeitos no estômago e no intestino é a consequência esperada quando se trata de fármacos para redução do ácido gástrico e da absorção intestinal de fosfato), mas existe uma preocupação de que mesmo um nível sistêmico de absorção baixo possa causar calcificação arterial nos pacientes com insuficiência renal, principalmente se existir hiperfosfatemia (por vezes, o produto das concentrações de íons de fosfato e de cálcio é utilizado clinicamente para estimar o risco de deposição de fosfatos de cálcio insolúveis nos tecidos).

Efeitos adversos: os sais de cálcio por via oral podem causar distúrbios gastrointestinais. A administração por via intravenosa em tratamentos urgentes da hipercalemia requer cuidado, especialmente em pacientes tratados com glicosídeos cardíacos, cuja toxicidade é influenciada pela concentração extracelular de íons de cálcio ([Cap. 21](#)).

Os usos clínicos dos sais de cálcio estão assinalados no quadro respectivo.



Usos clínicos de sais de cálcio

- Deficiência da dieta.
- Hipocalcemia causada por *hipoparatiroidismo* ou *má absorção* (intravenosa para tetania aguda).
- Carbonato de cálcio é um antiácido; é pouco absorvido e liga-se ao fosfato no intestino. Usado para tratar *hiperfosfatemia* ([Cap. 29](#)).
- Prevenção e tratamento da *osteoporose* (muitas vezes com estrógenos ou SERM nas mulheres, bisfosfonatos, vitamina D).
- Arritmias cardíacas causadas por *hipercalemia* grave (intravenosa, ver [Cap. 21](#)).

Compostos calcimiméticos

Os calcimiméticos potencializam a sensibilidade do receptor sensível ao Ca^{2+} da paratireoide para a concentração do Ca^{2+} , com uma consequente diminuição na segregação da PTH e redução na concentração de Ca^{2+} sérico. Existem dois tipos de calcimiméticos:

1. Os do tipo I são agonistas e incluem vários cátions orgânicos e inorgânicos; um

exemplo é o Sr^{2+} (pág. 446).

- Os do tipo II são ativadores alostéricos (Cap. 3) que ativam indiretamente o receptor. Um exemplo é o **cinacalcet**, utilizado no tratamento do hiperparatiroidismo (Fig. 36.3; Peacock *et al.*, 2005).

Novas terapias potenciais

Uma melhor compreensão da remodelação óssea (Yasothan & Kar, 2008; Deal, 2009) levou a várias abordagens terapêuticas que possivelmente levarão à produção de novos fármacos úteis num futuro próximo, incluindo os inibidores da catepsina K (p. ex., **odanacatib**). Outros fármacos promissores são discutidos por Deal (2009).

Referências e leitura complementar

Doenças e remodelagem ósseas

Boyce, B. F., Xing, L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008; 473:139–146. (Boa revisão sobre o papel de RANK/RANKL/OPG na formação dos osteoclastos e os fatores de transcrição envolvidos)

Deal, C. Potential new drug targets for osteoporosis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2009; 5:174–180. (Excelente revisão; boas figuras)

Deftos, L. J. Treatment of Paget's disease – taming the wild osteoclast. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:872–875. (Editorial que fala sobre a utilização do OPG e do ácido zoledrônico para a doença de Paget. Veja também o artigo de Cundy *et al.*, no mesmo volume, 918-923)

Gallagher, J. C. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. *Maturitas.* 2008; 20:65–69. (Artigo sobre a prevenção da perda óssea pelo denosumabe através do direcionamento para o sistema RANK/RANKL/OPG)

Imai, Y., Youn, M.-Y., Inoue, K. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol. Rev.* 2013; 93:481–523. (Análise dos papéis de várias vias de sinalização mediadas por receptores nucleares na fisiologia e doença óssea)

Khosla, S., Westendorf, J. J., Oursler, M. J. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J. Clin. Invest.* 2008; 118:421–428. (Boa revisão; cobre o papel da sinalização Wnt e da secreção de esclerostina)

Rea, S. L., Walsh, J. P., Layfield, R., Ratajczak, T., Xu, J. New insights into the role of sequestosome 1/p62 mutant proteins in the pathogenesis of Paget's disease of bone. *Endocrine Rev.* 2013; 34:501–524. (Dá destaque a avanços recentes na compreensão dos múltiplos papéis fisiopatológicos da proteína SQSTM1/p62, com particular ênfase na relação com a doença de Paget do osso)

Reichel, H., Koefler, H. P., Norman, A. W. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:980–991. (Clássica)

Reid, R. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Semin Cell Dev. Biol.* 2008; 19:5473–5478. (Excelente revisão sobre as ações dos fármacos antirreabsortivos novos e em desenvolvimento)

Riggs, B. L., Khosla, S., Melton, L. J. Better tools for assessing osteoporosis. *J. Clin. Invest.* 2012; 122:4323–4324. (Descreve o atual método de referência, densitometria óssea, DEXA [do inglês dual-energy X-ray absorptiometry] e a tomografia computadorizada quantitativa)

Stewart, J. F. Translational implications of the parathyroid calcium receptor. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:324–326. (Artigo

Wright, H. L., McCarthy, H. S., Middleton, J., Marshall, M. J. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.*. 2009; 2:56–64. (Sinopse sobre as estruturas de RANK, RANKL e OPG, e a via de sinalização intracelular RANK/RANKL com uma revisão sobre doenças associadas ao seu mau funcionamento)

Fármacos utilizados para o tratamento de doenças ósseas

Brennan, T. C., Rybchyn, M. S., Green, W., et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br. J. Pharmacol.*. 2009; 57:1291–1300. (Um estudo em células humanas que mostra que o ranelato de estrôncio atua, pelo menos parcialmente, ativando o receptor sensor de cálcio)

Clemett, D., Spenser, C. M. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2000; 60:379–411. (Uma revisão abrangente sobre mecanismo de ação, farmacologia, aspectos farmacocinéticos, usos terapêuticos e efeitos adversos do raloxifeno)

Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R., et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*. 2009; 361:818–820. (“Teste de Liberação” com 239 colaboradores. O denosumabe foi eficaz na redução do risco de fratura em mulheres com osteoporose)

Fogelman, I., Blake, G. M. Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis. *Br. Med. J.*. 2005; 330:1400–1401. (Análise editorial objetiva.)

Khosla, K. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*. 2009; 361:818–820. (Editorial)

Nemeth, E. F., Heaton, W. H., Miller, M., et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet. *HCl. J. Pharmacol. Exp. Ther.*. 2004; 398:627–635. (Estudo detalhado sobre os aspectos farmacocinéticos e ação farmacológica do hidrocloreto de cinacalcete)

Peacock, M., Bilezikian, J. P., Klassen, P. S., et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcaemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2005; 90:135–141.

Reginster, J. Y., Deroisy, R., Neuprez, A., et al. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. *Curr. Osteoporos. Rep.*. 2009; 7:96–102. (Salienta que, em estudos de 5 anos, esse fármaco se mostrou eficaz tanto na redução da reabsorção óssea quanto na estimulação da formação óssea, e possui uma relação entre risco e benefício positiva)

Rogers, M. J. New insights into the mechanisms of action of the bisphosphonates. *Curr. Pharm. Des.*. 2003; 9:2643–2658. (Cobre os diferentes mecanismos de ação tanto dos bisfosfonatos simples quanto dos nitrogenados)

Salusky, I. B. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20:393–398.

Strewler, G. J. Decimal point – osteoporosis therapy at the 10-year mark. *N. Engl. J. Med.*. 2005; 350:1172–1174. (Artigo objetivo com foco principal sobre os bisfosfonatos)

Whyte, M. P. The long and the short of bone therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354:860–863. (Estado atual e as possibilidades futuras para a terapia óssea)

Yasothan, U., Kar, S. Osteoporosis: overview and pipeline. *Nat. Rev. Drug. Discov.*. 2008; 7:725–726.

Yasothan, U., Santwana, K. From the analyst’s couch. Osteoporosis: overview and pipeline. *Nat. Rev. Drug. Discov.*. 2008; 7:725–726. (Delineia de maneira objetiva os fármacos antiosteoporose atuais e os novos fármacos nas fases I e II de desenvolvimento)

²A ubiquitina (Cap. 5) é uma pequena proteína reguladora presente em quase todas as células do corpo (“ubíqua”). Dirige as proteínas para compartimentos celulares, incluindo o proteossoma, que destrói e recicla proteínas. As proteínas de ligação à ubiquitina interagem com alvos de ubiquitina e regulam diversos processos biológicos, incluindo a endocitose, transdução de sinal, transcrição e reparação de ADN.

SEÇÃO 4

O sistema nervoso

ESBOÇO

Capítulo 37: Transmissão química e ação de fármacos no sistema nervoso central

Capítulo 38: Aminoácidos transmissores

Capítulo 39: Outros transmissores e moduladores

Capítulo 40: Doenças neurodegenerativas

Capítulo 41: Agentes anestésicos gerais

Capítulo 42: Fármacos analgésicos

Capítulo 43: Anestésicos locais e outros fármacos que afetam os canais de sódio

Capítulo 44: Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

Capítulo 45: Fármacos antiepilépticos

Capítulo 46: Fármacos antipsicóticos

Capítulo 47: Fármacos antidepressivos

Capítulo 48: Estimulantes do sistema nervoso central e fármacos psicomiméticos

Capítulo 49: Hábito, dependência e uso abusivo de drogas

Transmissão química e ação de fármacos no sistema nervoso central

Considerações gerais

A função cerebral, se considerada isoladamente, é a parte mais importante da fisiologia que define a diferença entre os seres humanos e as outras espécies. As alterações da função cerebral, sejam primárias ou secundárias às disfunções de outros sistemas, são uma importante preocupação da sociedade humana e um campo no qual a intervenção farmacológica desempenha papel-chave. Neste capítulo, introduzimos alguns dos princípios básicos da neurofarmacologia, substanciando muito do material no restante desta seção.

Introdução

Há duas razões pelas quais a compreensão da ação dos fármacos no sistema nervoso central (SNC) representa problema particularmente desafiador. A primeira é que os fármacos que atuam centralmente são de especial significância para a humanidade. Eles não são apenas da maior importância terapêutica,¹ mas são também os fármacos que os seres humanos mais comumente se autoadministram por motivos não médicos (p. ex., álcool, chá e café, maconha [*cannabis*], nicotina, opioides, anfetaminas etc.). A segunda razão é que o SNC é funcionalmente muito mais complexo do que qualquer outro sistema no corpo, e isso torna a compreensão dos efeitos dos fármacos muito mais difícil. A relação entre o comportamento das células individualmente e o do órgão como um todo é muito menos direta no cérebro do que em outros órgãos. Atualmente, o vínculo entre a ação de um fármaco, em níveis bioquímico e celular, e seus efeitos na função cerebral permanece, em sua maior parte, misterioso. O mapeamento funcional do cérebro está começando a mostrar as relações entre a atividade cerebral em regiões específicas e a função mental, e essa ferramenta está sendo cada vez mais utilizada para experimentar os efeitos dos fármacos. Apesar do progresso sustentado na compreensão dos efeitos celulares e bioquímicos produzidos pelos fármacos de ação central, e do aumento do uso do mapeamento cerebral para estudar a função cerebral e os efeitos dos fármacos, o abismo entre nossa compreensão da ação do fármaco em nível celular e em níveis funcional e comportamental mantém-se, na maior parte das vezes, muito amplo.

Algumas bases foram, no entanto, estabelecidas, algumas mais firmemente que outras.

Assim, a relação entre as vias dopaminérgicas no sistema extrapiramidal e os efeitos dos fármacos para aliviar ou exacerbar os sintomas da doença de Parkinson ([Cap. 40](#)) está bem esclarecida. Muitos fármacos que atuam no SNC são usados para tratar alterações psiquiátricas definidas de acordo com sua sintomatologia, e não com base nos fatores causais ou nos sinais e investigações clínicas. É provável que o que é chamado de “esquizofrenia” ou “depressão”, com base nos sintomas particulares, consista em várias alterações distintas causadas por diferentes mecanismos e que respondem aos fármacos de maneiras diferentes. Muito esforço está sendo despendido para apontar a base biológica das alterações psiquiátricas – passo necessário para melhorar o desenho de melhores fármacos para uso clínico, porém a tarefa é amedrontadora e o progresso é lento.

Neste capítulo, delineamos os princípios gerais que governam a ação dos fármacos no SNC. A maioria dos fármacos neuroativos atua interferindo nos sinais químicos subjacentes à função cerebral, e os próximos dois capítulos discutem os principais sistemas transmissores do SNC e as maneiras pelas quais os fármacos os afetam. No [Capítulo 40](#), focalizamos as doenças neurodegenerativas, e os capítulos seguintes desta seção tratam das principais classes de fármacos neuroativos atualmente em uso.

Informações adicionais encontram-se nos livros-textos de neurobiologia e neurofarmacologia, tais como o de [Kandel *et al.* \(2013\)](#), [Nestler *et al.* \(2008\)](#) e [Iversen *et al.* \(2009\)](#).

Sinalização química no sistema nervoso

O cérebro (como qualquer outro órgão do corpo!) é basicamente uma máquina química; ele controla as principais funções de um animal superior em escalas de tempo que variam de milissegundos (p. ex., devolver um saque de 160 km/h em um jogo de tênis) até anos (p. ex., lembrar como se anda de bicicleta).² Os mecanismos de sinalização química cobrem uma faixa dinâmica correspondentemente ampla, como se resume, de maneira muito geral, na [Figura 37.1](#). Atualmente, nós compreendemos muito sobre os efeitos dos fármacos nos eventos da extremidade distal do espectro – transmissão sináptica e neuromodulação –, porém muito menos sobre os processos adaptativos de longo prazo, embora esteja bastante evidente que estes últimos são de grande importância nas alterações neurológicas e psiquiátricas suscetíveis a tratamento medicamentoso.

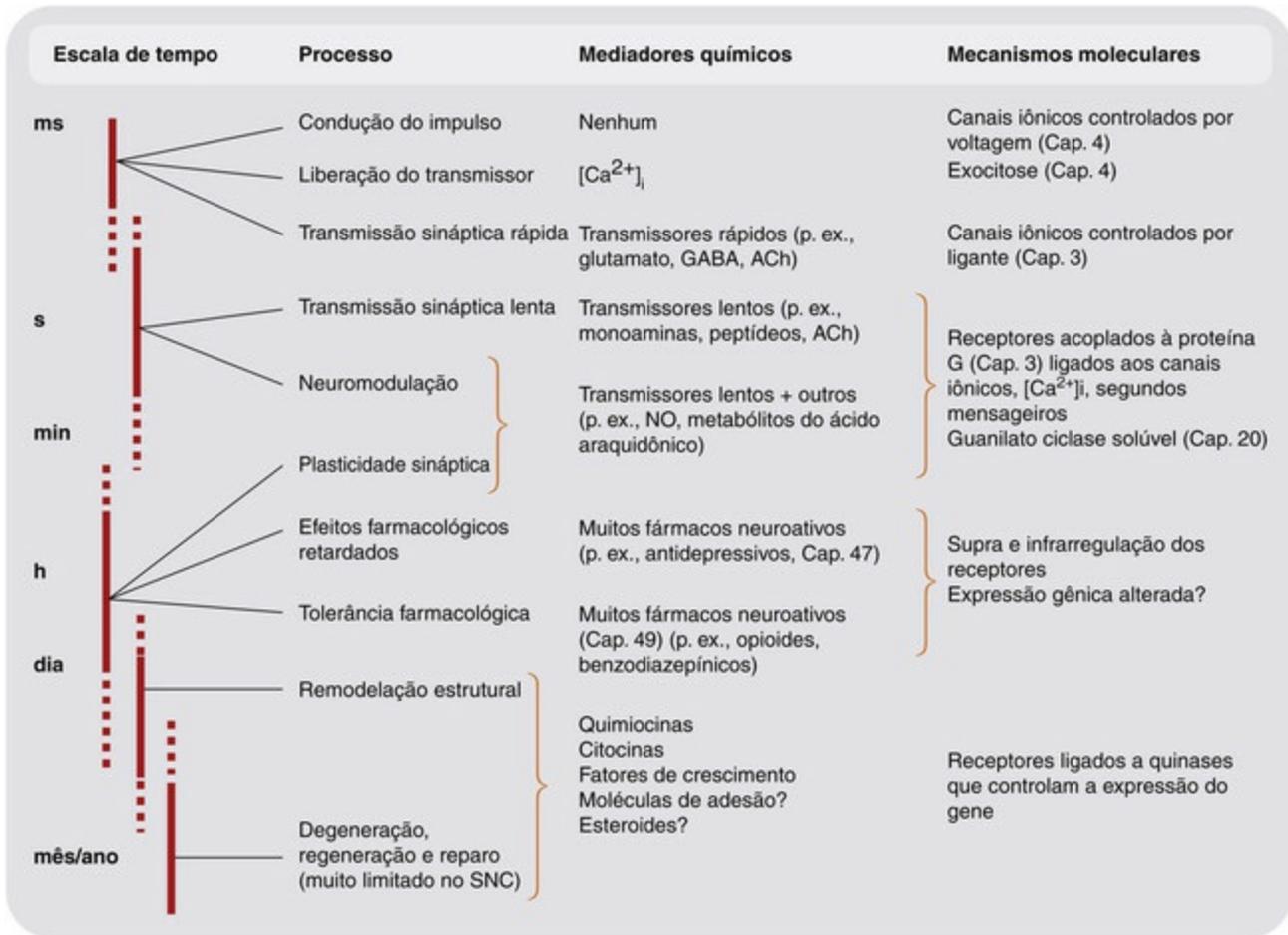


FIG. 37.1 Sinalização química no sistema nervoso.

O conhecimento dos mediadores e dos mecanismos torna-se mais esparso à medida que se passa dos eventos rápidos da transmissão sináptica para os mais lentos, envolvendo remodelação e alterações da expressão dos genes. ACh, acetilcolina; SNC, sistema nervoso central; NO, óxido nítrico.

O conceito original da neurotransmissão concebia uma substância liberada pelo neurônio que atua rápida e brevemente e a curta distância da membrana do neurônio (pós-sináptico) adjacente, causando excitação ou inibição. Os princípios delineados no [Capítulo 12](#) aplicam-se tanto ao sistema nervoso central quanto ao periférico. Hoje, está esclarecido que os mediadores químicos no cérebro podem produzir efeitos de curta e de longa duração; que eles podem atuar de maneira muito difusa, em distância considerável do local de liberação (p. ex., o GABA que atua nos receptores extrassinápticos GABA_A, ver [Cap. 38](#)); e que também podem produzir outros efeitos diversos, por exemplo, na síntese do transmissor, na expressão dos receptores do neurotransmissor e na morfologia neuronal, além de afetarem a condução iônica da membrana celular pós-sináptica. O termo *neuromodulador* é frequentemente utilizado para se referir a determinado mediador cujas ações não se adaptam ao conceito original de neurotransmissor. O termo não está claramente definido e cobre não apenas os mediadores neuropeptídicos de ação difusa, como também mediadores, tais como o óxido nítrico (NO, [Cap. 20](#)) e os metabólitos do ácido araquidônico ([Cap. 17](#)), que não são armazenados e liberados como os neurotransmissores convencionais e podem vir de células não neuronais, particularmente da glia, bem como de neurônios. Em geral, a *neuromodulação* relaciona-se com a plasticidade sináptica, incluindo os eventos fisiológicos de curto prazo, tais como a

regulação da liberação do transmissor pré-sináptico ou da excitabilidade pós-sináptica. Os efeitos *neurotróficos* de longo prazo estão envolvidos na regulação do crescimento e da morfologia dos neurônios, bem como em suas propriedades funcionais. A [Tabela 37.1](#) resume os tipos de mediadores químicos que operam no SNC.

Tabela 37.1

Tipos de mediadores químicos no sistema nervoso central

Tipo de mediador ^a	Exemplos	Alvos	Função principal
Mediadores convencionais de pequenas moléculas	Glutamato, GABA, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina etc.	Canais iônicos controlados por voltagem Receptores acoplados à proteína G	Neurotransmissão sináptica rápida e lenta Neuromodulação
Neuropeptídeos	Substância P, neuropeptídeo Y, endorfinas, fator de liberação de corticotrofina etc.	Receptores acoplados à proteína G	Neuromodulação
Mediadores lipídicos	Prostaglandinas, endocanabinoides	Receptores acoplados à proteína G	Neuromodulação
Mediadores “gasosos”	Óxido nítrico Monóxido de carbono	Guanilato ciclase	Neuromodulação
Neurotrofinas, citocinas	Fator de crescimento neuronal, fator neurotrópico derivado do cérebro, interleucina-1	Receptores ligados à quinase	Crescimento neuronal, sobrevivência e plasticidade funcional
Esteroides	Andrógenos, estrógenos	Receptores nucleares e receptores de membrana	Plasticidade funcional

^aA maior parte da farmacologia do sistema nervoso central está atualmente centralizada nos mediadores de pequenas moléculas e, menos comumente, nos neuropeptídeos. Outros tipos de mediadores estão sendo estudados para fins terapêuticos.

As células gliais, particularmente os astrócitos, que são as principais células não neuronais no SNC, excedendo em número os neurônios em 10 para 1, também desempenham importante papel sinalizador. Se antes eram consideradas principalmente como células de manutenção, cuja função era meramente cuidar dos neurônios exigentes, hoje elas estão cada vez mais sendo vistas como “neurônios inexcitáveis”, desempenhando relevante papel na comunicação ([Matsas & Tsacopolous, 2013](#)), embora em escala de tempo mais lenta que a da comunicação neuronal. Essas células expressam determinada gama de receptores e transportadores e também liberam ampla variedade de mediadores, incluindo glutamato, D-serina, ATP, mediadores lipídicos e fatores de crescimento. Elas respondem a sinais químicos dos neurônios e também dos astrócitos vizinhos e das células microgliais (as equivalentes aos macrófagos no SNC, que funcionam de modo muito parecido com as células inflamatórias nos tecidos periféricos). O acoplamento elétrico entre os astrócitos faz com que eles respondam em conjunto com uma região cerebral em particular, controlando assim o ambiente químico no qual os neurônios operam. Embora não conduzam potenciais de ação e não enviem sinais para

outras partes do corpo, os astrócitos são, em outros aspectos, muito similares aos neurônios e desempenham papel crucial da comunicação dentro do cérebro. Entretanto, como são difíceis de serem estudados *in situ*, nosso conhecimento de como funcionam e de como respondem aos fármacos é ainda fragmentado. Esta é uma área para se observar mais de perto.

Alvos para a ação dos fármacos

▼ Para recapitular o que foi discutido nos [Capítulos 2 e 3](#), os fármacos neuroativos atuam em um dos quatro tipos de proteínas-alvo, especificamente os canais iônicos, os receptores, as enzimas e as proteínas transportadoras. Das quatro principais famílias de receptores – receptores inotrópicos, receptores acoplados à proteína G, receptores ligados a quinases e receptores nucleares –, os fármacos neuroativos atuais têm como alvo principalmente as duas primeiras.

Nas últimas três décadas, o conhecimento sobre esses alvos no SNC se acumulou depressa, particularmente como se segue.

- Assim como aconteceu com 40 ou mais pequenas moléculas e mediadores peptídicos, tornou-se evidente a importância de outros mediadores “não clássicos” – óxido nítrico, eucosanoides, fatores de crescimento etc.
- Revelou-se uma diversidade molecular considerável de moléculas de receptores e de canais iônicos ([Cap. 3](#)).
- Os receptores e os canais são expressos em vários subtipos com distribuições próprias em diferentes áreas do cérebro. Na maior parte dos casos, só agora se começou a descobrir o que significa essa diversidade em um nível funcional, principalmente através do estudo de animais transgênicos. A diversidade molecular de tais alvos cria a possibilidade de desenvolvimento de novos fármacos com uma seletividade de ação melhorada, p. ex., interagindo com um tipo de receptor GABA_A sem afetar os outros ([Cap. 44](#)). Essas novas descobertas apresentam um grande potencial, mas ainda desconhecido, em termos de melhoria dos fármacos para doenças neurológicas e psiquiátricas.
- Começa-se a compreender a fisiopatologia da neurodegeneração ([Cap. 40](#)), e têm sido feitos progressos na compreensão dos mecanismos subjacentes à dependência de fármacos ([Cap. 49](#)), o que sugere novas estratégias no tratamento dessas condições incapacitantes. A neurobiologia da epilepsia, da esquizofrenia e das perturbações depressivas também tem avançado.
- A disfunção cognitiva nas desordens do SNC, tal como esquizofrenia, depressão e adição, é um alvo potencial para a terapia medicamentosa.



Transmissão química no sistema nervoso central

- Os processos básicos da transmissão sináptica no sistema nervoso central são

essencialmente similares aos que operam na periferia (Cap. 12).

- As células gliais, particularmente os astrócitos, participam de modo ativo da sinalização química, funcionando essencialmente como “neurônios inexcitáveis”.
- Os termos *neurotransmissor*, *neuromodulador* e *fator neurotrófico* referem-se a mediadores químicos que operam em diferentes escalas de tempo. Em geral:
 - os *neurotransmissores* são liberados pelos terminais pré-sinápticos e produzem respostas excitatórias ou inibitórias rápidas nos neurônios pós-sinápticos;
 - os neurotransmissores rápidos (p. ex., glutamato, GABA) operam através de canais iônicos operados por voltagem;
 - os neurotransmissores lentos e os neuromoduladores (p. ex., dopamina, neuropeptídeos, prostanoídes) operam principalmente através dos receptores acoplados à proteína G;
 - os *neuromoduladores* são liberados pelos neurônios e pelos astrócitos e produzem respostas pré ou pós-sinápticas mais lentas;
 - os *fatores neurotróficos* são liberados principalmente por células não neuronais e agem sobre receptores acoplados à tirosina quinase, os quais regulam a expressão gênica e controlam o crescimento neuronal e as características fenotípicas.
- O mesmo agente (p. ex., glutamato, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina) pode agir tanto através dos canais controlados por voltagem quanto dos receptores acoplados à proteína G e funcionar tanto como neurotransmissor quanto como neuromodulador.
- Muitos mediadores químicos, incluindo o glutamato, o óxido nítrico e os metabólitos do ácido araquidônico, são produzidos tanto pela glia quanto pelos neurônios.
- Muitos mediadores (p. ex., citocinas, quimiocinas, fatores do crescimento e esteroides) controlam alterações de longo prazo no cérebro (p. ex., plasticidade sináptica e remodelamento), principalmente afetando a transcrição do gene.

Ação de fármacos no sistema nervoso central

Conforme já foi salientado, os mecanismos celular e molecular subjacentes à ação dos fármacos no SNC e periférico têm muito em comum. No entanto, é problemático compreender de que forma os fármacos alteram a função cerebral. Uma das dificuldades é a complexidade das interconexões neuronais no cérebro – a rede neuronal. A [Figura 37.2](#) ilustra, de maneira esquemática, os tipos de interconexões que existem tipicamente para, digamos, um neurônio adrenérgico no *locus coeruleus* (Cap. 39), mostrado como **neurônio 1** no diagrama, liberando o **transmissor a** no seu terminal. A liberação de *a* afeta o **neurônio 2** (que libera o **transmissor b**) e também afeta o neurônio 1 por retroalimentação (*feedback*) direta e, indiretamente, por afetar os impulsos pré-sinápticos que chegam ao neurônio 1. O padrão de descarga do neurônio 2 também afeta o sistema, parcialmente através das conexões interneuronais (**neurônio 3**, liberando o **transmissor c**). Até mesmo nesse nível grosseiro e extremamente simplificado, os efeitos sobre o sistema do bloqueio ou do reforço na liberação ou nas ações de um dos transmissores são difíceis de serem previstos e dependerão sobremaneira da força relativa das várias conexões sinápticas excitatórias e inibitórias e dos impulsos externos (*x* e *y* no diagrama).

Adicionada a essa complexidade está a influência das células gliais, mencionadas anteriormente.

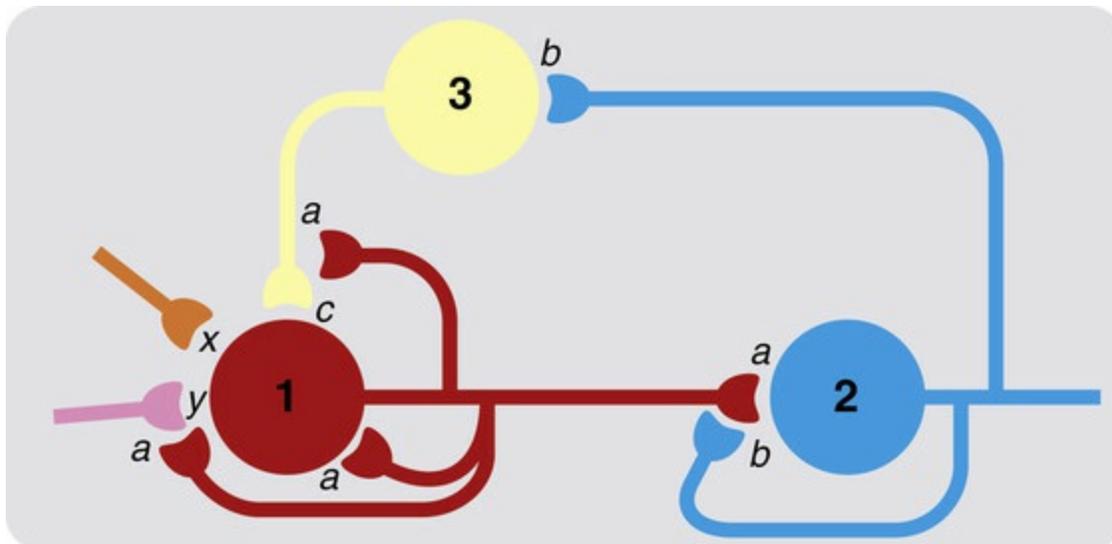


FIG. 37.2 Esquema simplificado das interconexões neuronais no sistema nervoso central. Os neurônios 1, 2 e 3 são mostrados liberando os transmissores *a*, *b* e *c*, respectivamente, que podem ser excitatórios ou inibitórios. Botões do neurônio 1 terminam no neurônio 2, mas também no próprio neurônio 1, e nos terminais pré-sinápticos dos outros neurônios que fazem conexões sinápticas com o neurônio 1. O neurônio 2 também retroalimenta o neurônio 1 por intermédio do interneurônio 3. Os transmissores (*x* e *y*) liberados pelos outros neurônios também atuam no neurônio 1. Mesmo com essa simples rede, os efeitos da interferência induzida pelo fármaco nos sistemas transmissores específicos podem ser difíceis de prever.

Um fator adicional importante de complicação é que uma faixa de respostas adaptativas secundárias é geralmente colocada em ação por qualquer perturbação do sistema induzida pelo fármaco. Tipicamente, o aumento na liberação do transmissor, ou interferência na captação dele, é contrabalançado pela inibição da síntese do transmissor, pelo reforço na expressão do transportador ou pela diminuição da expressão do receptor. Essas alterações, que envolvem alteração da expressão do gene, geralmente levam tempo (horas, dias ou semanas) para desenvolverem-se e não estão evidentes nas experiências farmacológicas agudas.

Numa situação clínica, com frequência, os efeitos de fármacos psicotrópicos demoram semanas para se desenvolverem, logo é provável que reflitam respostas adaptativas e mudanças na percepção lentamente desenvolvidas em vez dos efeitos farmacodinâmicos imediatos do fármaco. Essa situação encontra-se mais bem documentada para os fármacos antipsicóticos e antidepressivos (Caps. 46 e 47). O desenvolvimento da dependência de opioides, benzodiazepínicos e psicoestimulantes é igualmente gradual no início (Cap. 49). Assim, tem-se de levar em conta não apenas a interação primária do fármaco com seu alvo, mas também a resposta secundária do cérebro a esse efeito primário; e, frequentemente, é a resposta secundária, e não o efeito primário, que leva ao benefício clínico.

Barreira hematoencefálica

▼ Fator importante na farmacologia do SNC é a barreira hematoencefálica (Cap. 8), cuja penetração requer que as moléculas atravessem as células endoteliais vasculares em vez de passar entre elas. A inflamação pode perturbar a integridade da barreira hematoencefálica, permitindo que fármacos anteriormente impermeáveis, como a **penicilina**, a atravessem. Em geral, apenas as pequenas moléculas não polares podem difundir-se passivamente através das membranas celulares. Alguns fármacos neuroativos penetram dessa maneira na barreira hematoencefálica, porém muitos o fazem através de transportadores que facilitam a entrada no cérebro ou a diminuem, bombeando o composto do interior da célula endotelial de volta para a corrente sanguínea. Fármacos que conseguem penetrar dessa maneira incluem a **levodopa** (Cap. 40), o **valproato** (Cap. 45) e vários sedativos antagonistas da histamina (Cap. 17). A extrusão ativa de fármacos do cérebro ocorre através da glicoproteína P, um transportador de efluxo de fármacos regulado pelo ATP, e através de proteínas transportadoras relacionadas (Cap. 8). Muitos fármacos antibacterianos e anticancerígenos não penetram no cérebro, enquanto alguns fármacos que atuam no SNC – incluindo opioides, antidepressivos, antipsicóticos e antiepilépticos – são liberados ativamente pelo cérebro (Linnet & Ejsing, 2008). É importante ter em conta a variação da atividade dos transportadores de efluxo entre pacientes (Caps. 8 e 11).

Classificação dos fármacos psicotrópicos

Os fármacos psicotrópicos são definidos como aqueles que afetam o humor e o comportamento. Uma vez que esses índices da função cerebral são difíceis de serem definidos e medidos, não há base consistente para classificar os fármacos psicotrópicos. Em vez disso, nós encontramos mistura confusa de termos relacionados com a estrutura química (*benzodiazepínicos, butirofenonas* etc.), com o alvo bioquímico (*inibidores da monoamino-oxidase, inibidores da recaptção de serotonina* etc.), com o efeito comportamental (*alucinógenos, estimulantes psicomotores*) ou com o uso clínico (*antidepressivos, agentes antipsicóticos, fármacos antiepilépticos* etc.), juntamente com várias categorias francamente indefiníveis (*fármacos antipsicóticos atípicos, fármacos nootrópicos*), adicionadas para maior confusão.

Alguns fármacos desafiam a classificação por esse esquema, por exemplo, o **lítio** (Cap. 47), usado no tratamento da psicose maníaco-depressiva, e a **cetamina** (Cap. 41), classificada como anestésico dissociativo, porém produz efeitos psicotrópicos bastante semelhantes aos produzidos pela fenciclidina.

Na prática, o uso dos fármacos na doença psiquiátrica frequentemente mistura categorias terapêuticas. Por exemplo, é comum que os fármacos antipsicóticos sejam usados como “tranquilizantes” para controlar ansiedade extrema ou pacientes inquietos, ou para tratar depressão bipolar (Cap. 47). Os fármacos antidepressivos, geralmente, são utilizados para o tratamento da ansiedade (Cap. 44) e dor neuropática (Cap. 42), e certos psicoestimulantes apresentam eficácia comprovada no tratamento das crianças hiperativas (Cap. 48). Aqui nós teremos de aderir às categorias farmacológicas convencionais, porém é preciso enfatizar que, no uso clínico, essas distinções são

frequentemente negligenciadas.



Ação dos fármacos no sistema nervoso central

- Os tipos básicos de alvos dos fármacos (canais iônicos, receptores, enzimas e proteínas transportadoras) descritos no [Capítulo 3](#) aplicam-se ao sistema nervoso central da mesma forma que em outros lugares.
- A maioria desses alvos ocorre em várias isoformas moleculares diversas, originando diferenças na função e na farmacologia.
- Muitos dos fármacos neuroativos atualmente disponíveis são relativamente inespecíficos, afetando vários alvos diferentes, sendo os principais os receptores, os canais iônicos e os transportadores.
- A relação entre o perfil farmacológico e o efeito terapêutico dos fármacos neuroativos é, com frequência, obscura.
- As respostas secundárias à interação primária do fármaco com seu alvo, de desenvolvimento lento, são frequentemente importantes (p. ex., a eficácia retardada dos fármacos antidepressivos e a tolerância e a dependência aos opiáceos).

Tabela 37.2**Classificação geral dos fármacos que atuam no sistema nervoso central**

Classe	Definição	Exemplos	Capítulo
Agentes anestésicos gerais	Fármacos utilizados para produzir anestesia geral	Isoflurano, desflurano, propofol, etomidato	41
Fármacos analgésicos	Fármacos utilizados clinicamente para o controle da dor	Opioides Dor neuropática – carbamazepina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina	42
Ansiolíticos e sedativos	Fármacos que reduzem a ansiedade e causam sono	Benzodiazepinas (p. ex., diazepam, clordiazepóxido, flurazepam, clonazepam)	44
Fármacos antiepiléticos. Sinônimo: anticonvulsivantes	Fármacos utilizados para reduzir convulsões	Carbamazepina, valproato, lamotrigina	45
Fármacos antipsicóticos. Sinônimo: fármacos antiesquizofrênicos	Fármacos utilizados para aliviar os sintomas da esquizofrenia	Clozapina, haloperidol, risperidona	46
Fármacos antidepressivos	Fármacos utilizados para aliviar os sintomas da depressão	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamino-oxidase	47
Estimulantes psicomotores Sinônimo: psicoestimulantes	Fármacos que promovem vigília e euforia	Anfetamina, cocaína, metilfenidato, caféina	48
Fármacos psicomiméticos Sinônimo: alucinógenos	Fármacos que causam alterações na percepção (principalmente alucinações visuais) e no comportamento, de modo que não podem ser caracterizadas como efeitos sedativos ou estimulantes	Dietilamida do ácido lisérgico, mescalina, MDMA (ecstasy)	48
Fármacos que melhoram a cognição Sinônimo: fármacos nootrópicos	Fármacos que melhoram a memória e o desempenho cognitivo	Inibidores da acetilcolinesterase: donepezila, galantamina, rivastigmina	40
		Antagonistas do receptor de NMDA: memantina Outros: piracetam, modafinil	37

Referências e leitura complementar

Iversen, L. L., Iversen, S. D., Bloom, F. E., Roth, R. H. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press; 2009. (Texto excelente e legível focado nos aspectos básicos em vez dos clínicos)

Kandel, E., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. *Principles of Neural Science*, fifth ed. New York: Elsevier; 2013. (Texto padrão, excelente e detalhado sobre neurobiologia – pequena ênfase na farmacologia)

Linnert, K., Ejsing, T. B. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008; 18:157–169. (Revisão sobre como a glicoproteína P pode limitar a concentração no cérebro de fármacos antidepressivos e antipsicóticos)

Matsas, R., Tsacopolous, M. The functional roles of glial cells in health and disease: dialogue between glia and neurons. *Adv. Exp. Biol. Med.* 2013; 468. (Esse volume contém vários capítulos sobre a função das células da glia)

Nestler, E. J., Hyman, S. E., Malenka, R. C. *Molecular neuropharmacology*, second ed. New York: McGraw-Hill; 2008. (Um bom livro)

¹Na Grã Bretanha, em 2008/2009, 145 milhões de prescrições (cerca de 20% de todas as prescrições), com custo de 1,7 bilhão de libras, foram para fármacos que atuam no SNC, como definido pelo *British National Formulary* [Bulário Nacional Britânico]. Isso significa quase dois fármacos por pessoa em toda a população.

²A memória dos nomes dos fármacos e dos fatos básicos da farmacologia parece situar-se em algum lugar na metade dessa faixa (tendendo para a extremidade curta).

Aminoácidos transmissores

Considerações gerais

Neste capítulo, discutiremos os principais neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC), especificamente, o transmissor excitatório, glutamato, e os transmissores inibitórios GABA e a glicina. Esta é uma área de intenso interesse científico nos últimos anos. A exposição das complexidades dos receptores aminoácidos e dos mecanismos de sinalização esclareceu consideravelmente seu papel na função cerebral e em seus prováveis envolvimentos nas doenças do SNC. Fármacos que têm como alvo receptores e transmissores específicos foram desenvolvidos, porém a transposição desse conhecimento para o desenvolvimento de fármacos para uso terapêutico só está começando a acontecer agora. Aqui, apresentamos os princípios farmacológicos e incluímos referências recentes para aqueles que buscam mais detalhes.

Aminoácidos excitatórios

Aminoácidos excitatórios como transmissores no snc

O **L-glutamato** é o transmissor excitatório principal e ubíquo no SNC. O **aspartato** desempenha papel similar em certas regiões do cérebro, e possivelmente também o **homocisteato**, porém isso é controverso.

▼ A conscientização da importância do glutamato veio lentamente ([Watkins & Jane, 2006](#)). Nos anos de 1950, trabalhos sobre o sistema nervoso periférico destacaram os papéis transmissores da acetilcolina e das catecolaminas, e, uma vez que o cérebro também continha essas substâncias, parecia haver poucas razões para investigações adicionais. A presença do **ácido γ -aminobutírico** (GABA; ver pág. 462) no cérebro e seu poderoso efeito inibitório nos neurônios foram descobertos nos anos de 1950, e seu papel como transmissor foi postulado. Ao mesmo tempo, o trabalho do grupo de Curtis em Camberra mostrou que o glutamato e vários outros aminoácidos ácidos produziam forte efeito excitatório, porém parecia inconcebível que esses metabólitos tão comuns pudessem ser de fato transmissores. Durante os anos de 1960, o GABA e os aminoácidos excitatórios (AAE) foram considerados, até mesmo por seus descobridores, meras curiosidades farmacológicas. Nos anos de 1970, o modesto aminoácido glicina foi estabelecido como transmissor inibitório na medula espinhal,

dando lugar à ideia de que os transmissores tinham de ser moléculas exóticas, bonitas demais para qualquer papel que não fosse o de cair nos braços de um receptor. Uma vez que a glicina foi aceita, o restante seguiu-se rapidamente. Importante avanço foi a descoberta dos antagonistas dos AAE, fundamentada no trabalho de Watkins, em Bristol, que possibilitou que o papel fisiológico do glutamato fosse estabelecido inequivocamente e também levou à conscientização de que os receptores dos AAE são heterogêneos.

Fazer justiça à riqueza das descobertas neste campo nos últimos 25 anos está além do alcance deste livro; para mais detalhes ver [Traynelis *et al.*, \(2010\)](#) e [Nicoletti *et al.*, \(2011\)](#). Aqui, debruçamo-nos sobre aspectos farmacológicos. Relativamente ao desenvolvimento de novos fármacos, muitos compostos novos e promissores que interagem com os AAE começaram a ser desenvolvidos para o tratamento de uma grande variedade de perturbações psiquiátricas e neurológicas, mas sem sucesso devido à falta de eficácia ou a efeitos adversos, e apenas alguns fármacos¹ têm uso clínico. Este setor ainda tem de demonstrar maior impacto na terapêutica. O principal problema é o fato de a neurotransmissão mediada por AAE ser ubíquo no cérebro, e, desse modo, os fármacos agonistas e antagonistas exercem efeitos em vários locais, dando origem não só a efeitos terapêuticos benéficos, mas também a outros efeitos indesejáveis e prejudiciais.

¹O **perampanel**, um antagonista não competitivo do receptor AMPA, foi aprovado recentemente para o tratamento da epilepsia ([Cap. 45](#)). A **memantina**, um antagonista do *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), licenciada para o tratamento da doença de Alzheimer de moderada a grave ([Cap. 40](#)), tem sido usada há algum tempo, assim como o anestésico dissociativo **cetamina**, bloqueador do canal de NMDA ([Cap. 41](#)).

Metabolismo e liberação dos aminoácidos excitatórios

O glutamato está distribuído amplamente e de forma bastante uniforme no SNC, onde sua concentração é muito mais elevada que em outros tecidos. Ele tem importante papel metabólico, com os compartimentos metabólico e neurotransmissor sendo ligados pelas enzimas transaminases, que catalisam a interconversão de glutamato e α -oxoglutarato ([Fig. 38.1](#)). O glutamato no SNC deriva principalmente ou da glicose, por intermédio do ciclo de Krebs, ou da glutamina, que é sintetizada pelas células gliais e captada pelos neurônios; muito pouco vem da periferia. A interconexão entre as vias para síntese dos AAE e dos aminoácidos inibitórios (GABA e glicina), mostrada na [Figura 38.1](#), torna difícil o uso de manipulações experimentais da síntese do transmissor para estudar o papel funcional dos aminoácidos individualmente, porque qualquer alteração de qualquer um dos passos afetará tanto os mediadores excitatórios quanto os inibitórios.

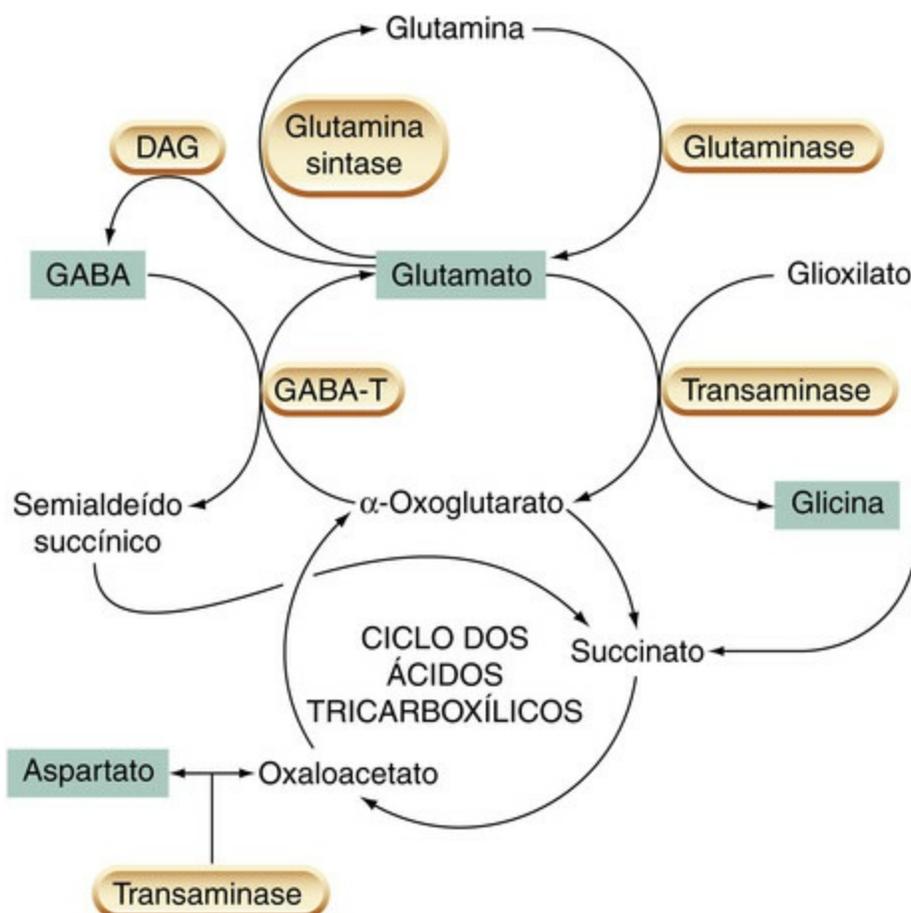


FIG. 38.1 Metabolismo dos aminoácidos transmissores no cérebro. As substâncias transmissoras estão nos retângulos verdes. GABA-T, GABA transaminase; DAG, descarboxilase do ácido glutâmico.

Em comum com outros neurotransmissores rápidos, o glutamato é armazenado em vesículas sinápticas e liberado por exocitose dependente de Ca^{2+} ; proteínas transportadoras específicas respondem por sua captação pelos neurônios e por outras células, bem como por seu acúmulo nas vesículas sinápticas (Cap. 12). O glutamato liberado é encaminhado para os terminais nervosos e para os astrócitos vizinhos (Fig. 38.2), através dos transportadores dependentes de $\text{Na}^+/\text{H}^+/\text{K}^+$ (cf. transportadores das monoaminas – Caps. 12 e 14), e transportado para as vesículas sinápticas por um transportador diferente conduzido pelo gradiente de prótons através da membrana. Vários transportadores de AAE foram clonados e caracterizados detalhadamente (Beart & O’Shea, 2007). O transporte de glutamato pode, em algumas circunstâncias (p. ex., despolarização pelo aumento do $[\text{K}^+]$ extracelular), operar em reverso e constituir fonte de liberação de glutamato, processo que pode ocorrer em situações patológicas, como a isquemia cerebral (Cap. 40). O glutamato captado pelos astrócitos é convertido em glutamina e reciclado, através de transportadores, de volta aos neurônios, que convertem a glutamina de volta em glutamato (Fig. 38.2). A glutamina, que carece da atividade farmacológica do glutamato, serve, assim, como fonte de transmissor inativo sob o controle regulador dos astrócitos, que agem como “glândulas”, retornando a munição em forma inócua para reabastecer os neurônios.

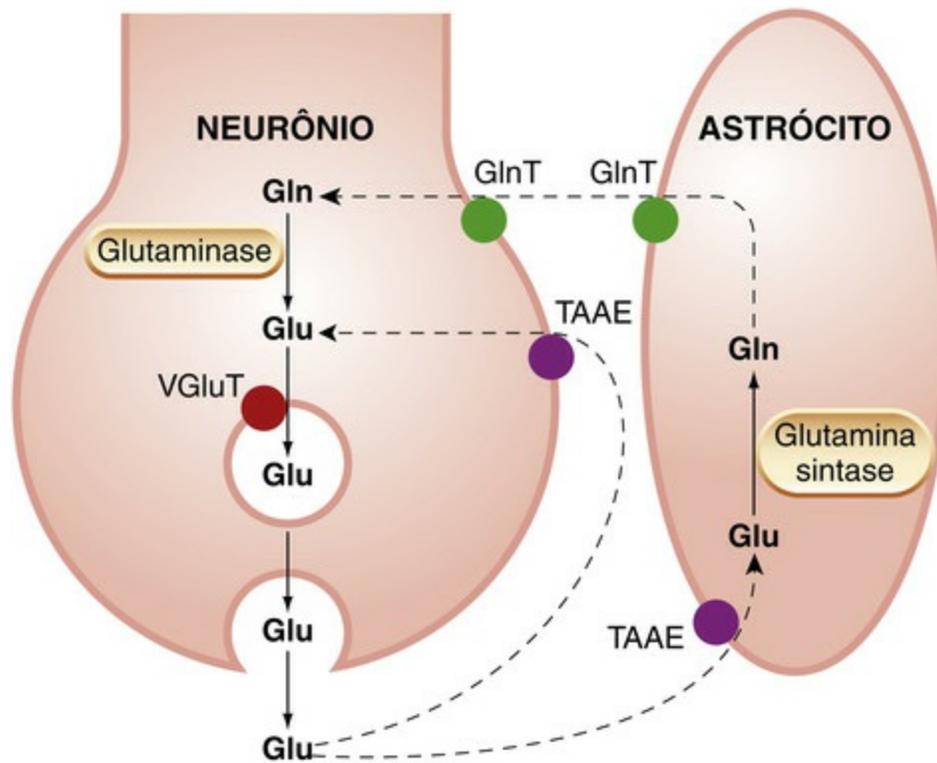


FIG. 38.2 Transporte de glutamato (Glu) e de glutamina (Gln) pelos neurônios e pelos astrócitos. O glutamato liberado é capturado em parte pelos neurônios e em parte pelos astrócitos, que convertem a maior parte dele em glutamina. A glutamina escapa dos astrócitos por intermédio de um transportador, e os neurônios a captam e sintetizam glutamato. TAAE, transportador do aminoácido excitatório; GlnT, transportador da glutamina, VGLuT, transportador do glutamato.

Pode ser importante desenvolver promotores e inibidores da captação de glutamato (Bunch *et al.*, 2009) para o tratamento de perturbações do SNC nas quais exista um nível anormal de glutamato extracelular, p. ex., neurodegeneração (Cap. 40), esquizofrenia (Cap. 46) e depressão (Cap. 47). Ao contrário do que se passa com a síntese e transporte das monoaminas (Caps. 14 e 39), conhecem-se poucos fármacos (e nenhum com uso clínico) que interfiram especificamente no metabolismo do glutamato.

Glutamato

Subtipos de receptores de glutamato

O glutamato e os aminoácidos relacionados ativam tanto os receptores ionotrópicos (canais de cátions dependentes de ligantes) quanto os metabotrópicos (acoplados à proteína G; ver Cap. 3 para descrição geral dos receptores ionotrópicos e metabotrópicos).

Receptores de glutamato ionotrópicos

Com base nos estudos com agonistas e antagonistas seletivos (Fig. 38.3), podem-se distinguir três principais subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato: os receptores NMDA, AMPA e **cainato**,² denominados originalmente de acordo com seus agonistas específicos (Tabela 38.1). Esses canais dependentes de ligantes podem ser homoméricos ou heteroméricos, compostos de quatro subunidades, cada uma com a estrutura “alça

com poro” mostrada na [Figura 3.18 \(Cap. 3\)](#). Existem cerca de 16 subunidades de receptores diferentes e sua nomenclatura era, até recentemente, muito confusa.³ Aqui, nessa breve descrição geral, usaremos a terminologia recomendada pela International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), pois simplifica consideravelmente o assunto; porém, é necessário tomar cuidado para não fazer confusão ao ler artigos mais antigos. Os receptores NMDA são montados com sete tipos de subunidades (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B). As subunidades que compreendem os receptores AMPA (GluA1-4)⁴ e kainato (GluK1-5) estão intimamente relacionadas, porém são distintas das subunidades Glu. Os receptores que possuem diferentes subunidades podem apresentar características fisiológicas e farmacológicas distintas; por exemplo, os receptores AMPA sem a subunidade GluA2 apresentam maior permeabilidade ao Ca^{2+} que os outros, o que tem importantes consequências funcionais ([Cap. 4](#)).

Tabela 38.1**Propriedades dos receptores dos aminoácidos excitatórios**

NMDA		AMPA		Cainato
Composição das subunidades	Tetrâmeros consistindo em subunidades GluN1-3		Tetrâmeros consistindo em subunidades GluA1-4 (variantes associadas a <i>splicing</i> alternativo e edição de RNA)	Tetrâmeros consistindo em subunidades GluK1-5
	<i>Ponto receptor</i>	<i>Ponto modulador (glicina)</i>		
Agonista(s) endógeno(s)	Glutamato Aspartato	Glicina D-Serina	Glutamato	Glutamato
Outro(s) agonista(s) ^a	NMDA	Ciclosserina	AMPA Quisqualato	Cainato Domoato ^b
Antagonista(s) ^a	AP5, CPP	Ácido 7-cloro-cinurênico HA-966	NBQX	NBQX ACET
Outros moduladores	Poliaminas (p. ex., espermina, espermidina) Mg ²⁺ , Zn ²⁺		Ciclotiazida Perampanel Piracetam CX-516	–
Bloqueadores de canal	Dizocilpina (MK801) Fenciclidina, cetamina. Remacemida Memantina Mg ²⁺		–	–
Mecanismos efetores	Canal de cátion regulado por ligantes (cinética lenta, alta permeabilidade de Ca ²⁺)		Canal de cátion controlado por ligante (cinética rápida; canais que apresentam subunidades Glu2A mostram baixa permeabilidade ao Ca ²⁺)	Canal de cátion controlado por ligante (cinética rápida, baixa permeabilidade ao Ca ²⁺)
Localização	Pós-sináptica (algum pré-sináptico, também glial) Ampla distribuição		Pós-sináptica (também glial)	Pré e pós-sináptica
Função	PEPS lento Plasticidade sináptica (potencialização por longo prazo, depressão por longo prazo) Excitotoxicidade		PEPS rápido Ampla distribuição	PEPS rápido Inibição pré-sináptica Distribuição limitada

ACET, -(S)-1-(2-amino-2-carboxietil)-3-(2-carboxi-5-feniltiofeno-3-il-metil)-5-metilpirimidina-2,4-diona; AP5 ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico; CPP, ácido 3-(2-carboxipirazin-4-il)-propil-1-fosfônico; CX-516, 1-(quinoxalina-6-ilcarbonil)-piperidina; PEPS, potencial pós-excitatório sináptico; NBQX, 2,3-di-hidro-6-nitro-7-sulfamoi-benzoquinoxalina. (Outras estruturas são mostradas na [Figura 38.3](#).)

^aAs estruturas dos compostos experimentais podem ser encontradas em Brauner-Osborne *et al.* (2002).

^bUma neurotoxina dos mexilhões ([Cap. 40](#)).

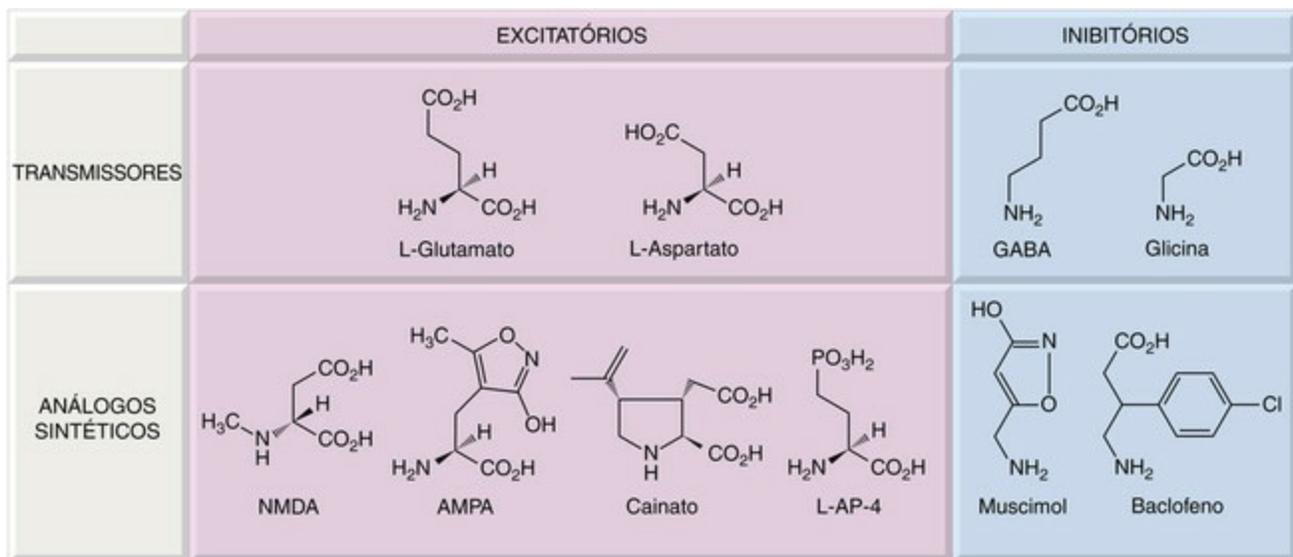


FIG. 38.3 Estruturas dos agonistas que atuam nos receptores de glutamato, GABA e glicina. A especificidade do receptor desses compostos está mostrada nas Tabelas 38.1 e 38.2. AMPA, (S)ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propriânico; L-AP4, ácido L-2-amino-4-fosfonopentanoico; NMDA, ácido *N*-metil-D-aspártico.

Os receptores AMPA e, em certas regiões do cérebro, os receptores de cainato servem para mediar a transmissão sináptica excitatória rápida no SNC – absolutamente essencial para que nossos cérebros funcionem. Os receptores NMDA (que coexistem frequentemente com os receptores AMPA) contribuem com um componente lento no potencial sináptico excitatório (Fig. 38.4B), cuja magnitude varia em diferentes vias. Os receptores de cainato e de NMDA também são expressos nas terminações nervosas, onde podem estimular ou reduzir a liberação do transmissor (Corlew *et al.*, 2008; Jane *et al.*, 2009).⁵ Os receptores AMPA ocorrem tanto nos astrócitos quanto nos neurônios, e essas células desempenham importante papel na comunicação no cérebro.

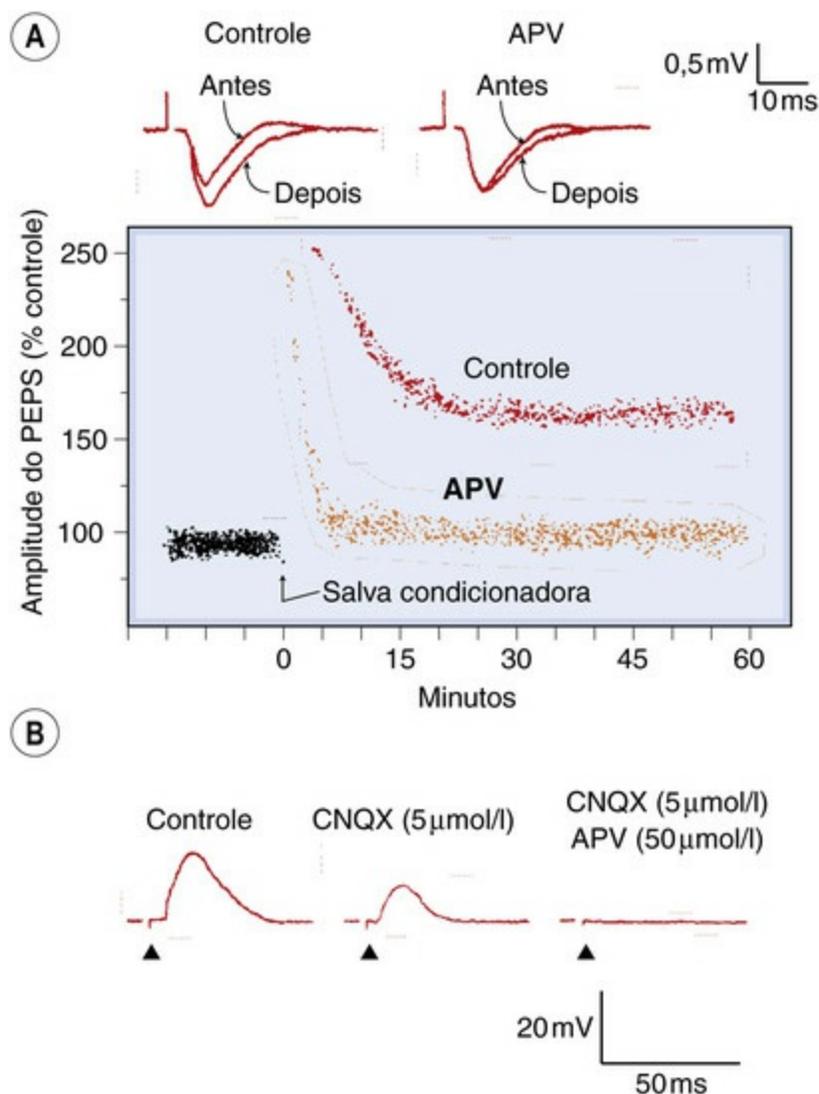


FIG. 38.4 Efeitos de antagonistas do receptor de aminoácidos excitatórios na transmissão sináptica.

[A] O AP5 (antagonista NMDA) impede a potencialização de longo prazo (PLP) no hipocampo do rato, sem afetar o potencial pós-excitatório sináptico (PEPS) rápido. Os registros superiores mostram o PEPS rápido (deflexão para baixo) registrado antes e 50 minutos depois de uma salva condicionadora de estímulos (100 Hz por 2 s). A presença de PLP na preparação controle está indicada pelo aumento na amplitude do PEPS. Na presença de AP5 (50 μmol/l), o PEPS normal está inalterado, porém o PLP não ocorre. O traçado inferior mostra a amplitude do PEPS como função do tempo. A salva condicionadora produz aumento de curta duração na amplitude do PEPS, que ainda ocorre na presença de AP5, porém o efeito de longa duração está abolido. [B] Bloqueio dos componentes rápido e lento do PEPS pelo CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; antagonista do receptor AMPA) e pelo AP5 (antagonista do receptor NMDA). O PEPS (deflexão para cima) em neurônio do hipocampo, registrado com eletrodo intracelular, está parcialmente bloqueado pelo CNQX (5 μmol/l), deixando atrás um componente lento, que é bloqueado pelo AP5 (50 μmol/l). (Painel [A] Malinow R, Madison D, Tsien R W 1988 Nature 335, 821; painel [B] Andreasen M, Lambert J D, Jensen MS 1989 J Physiol 414, 317–336.)

Os estudos de ligação fármaco-receptor mostram que os receptores de glutamato são mais abundantes no córtex, nos núcleos da base e nas vias sensitivas. Os receptores NMDA e AMPA estão geralmente colocalizados, porém os receptores de cainato têm a distribuição muito mais restrita. A expressão dos muitos e diversos subtipos de receptores no cérebro também mostra diferenças regionais distintas, porém só estamos começando a compreender o significado dessa extrema complexidade organizacional.

Características especiais dos receptores NMDA

Os receptores NMDA e seus canais associados foram estudados com mais detalhes que os outros tipos e mostram propriedades farmacológicas especiais, resumidas na [Figura 38.5](#), que se postula desempenharem algum papel nos mecanismos fisiopatológicos.

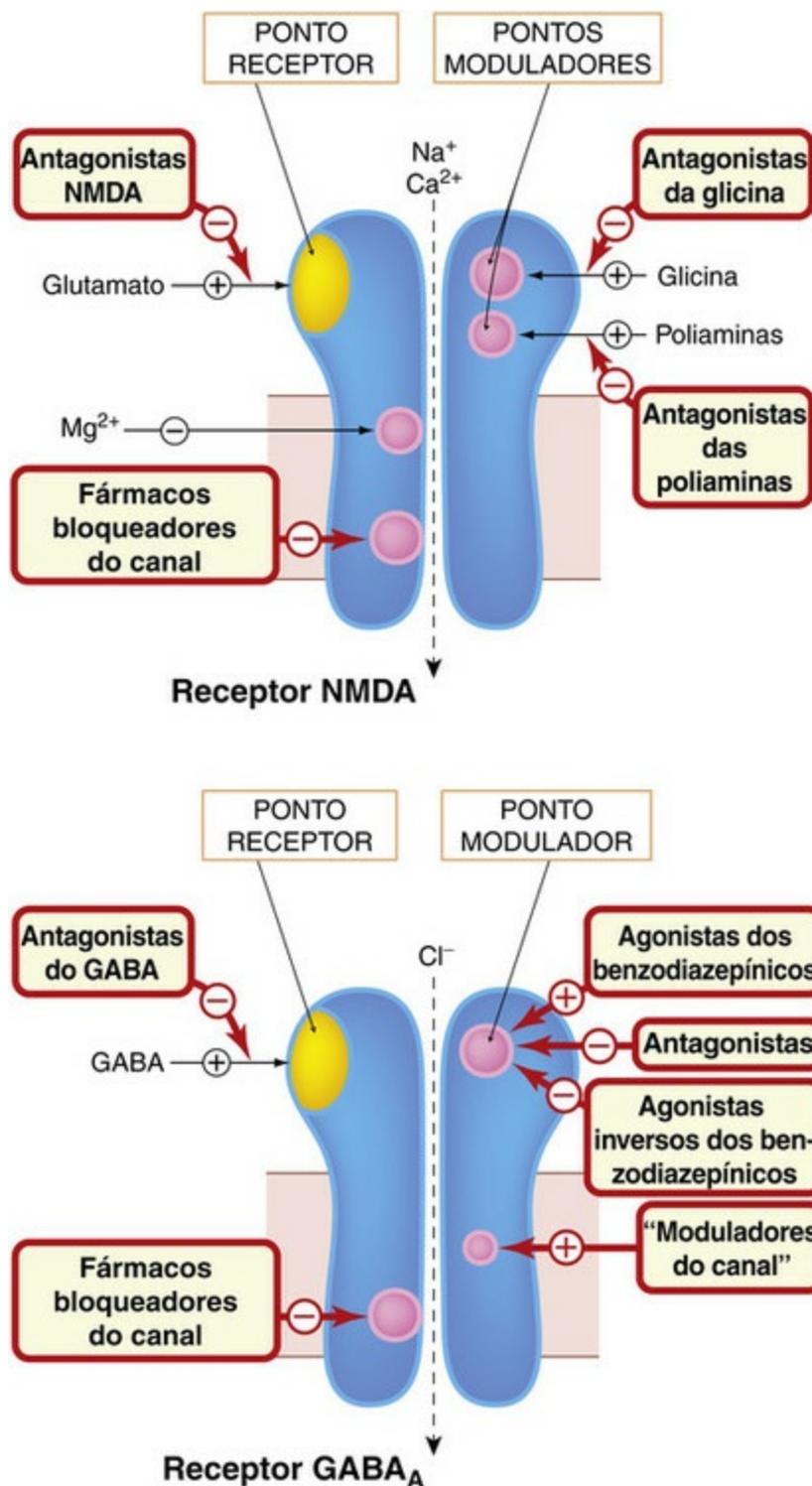


FIG. 38.5 Principais locais de ação dos fármacos nos receptores NMDA e GABA_A.

Ambos os receptores são do tipo multimérico, com canais iônicos regulados por ligantes. Os fármacos podem agir como agonistas ou antagonistas no local do receptor do neurotransmissor ou em pontos moduladores associados ao receptor. Eles também podem agir para bloquear o canal iônico em um ou mais sítios distintos. No caso do receptor GABA_A, o mecanismo pelo qual os “moduladores do canal” (p. ex., etanol, agentes anestésicos, neuroesteroides) facilitam a abertura do canal é incerto; eles podem afetar tanto os pontos de ligação do ligante quanto o canal. A localização dos diferentes pontos de ligação, mostrada na figura, é totalmente imaginária, embora o estudo dos receptores mutados esteja começando a revelar onde eles de fato se localizam. Exemplos das diferentes classes de fármacos são dados nas Tabelas 38.1 e 38.3.

- Eles são altamente permeáveis ao Ca²⁺, bem como a outros cátions, assim a ativação dos receptores NMDA é particularmente efetiva na promoção da entrada de Ca²⁺.
- Eles são prontamente bloqueados pelo Mg²⁺, e esse bloqueio mostra a dependência

marcante da voltagem. Ele ocorre em concentrações fisiológicas de Mg^{2+} quando a célula está normalmente polarizada, porém desaparece se a célula for despolarizada.

- A ativação dos receptores NMDA exige glicina, bem como glutamato (Fig. 38.6). O local de ligação da glicina é distinto do lugar de ligação do glutamato, *i.e.*, a glicina é um modulador alostérico (Cap. 2), e ambos têm de estar ocupados para o canal abrir. Essa descoberta de Johnson e Ascher causou comoção porque, até então, a glicina era reconhecida como transmissor inibitório (pág. 465), assim, descobrir que ela facilita a excitação ia de encontro à doutrina prevalente. A concentração exigida de glicina depende da composição das subunidades do receptor NMDA; para alguns subtipos de receptores NMDA, a variação fisiológica da concentração de glicina pode servir como mecanismo regulador, enquanto outros são completamente ativados em todas as concentrações fisiológicas de glicina. Os antagonistas competitivos no ponto da glicina (Tabela 38.1) inibem indiretamente a ação do glutamato. Descobriu-se que a **D-serina**, de maneira um pouco surpreendente,⁶ ativa o receptor NMDA via ponto da glicina, sendo liberada pelos astrócitos.

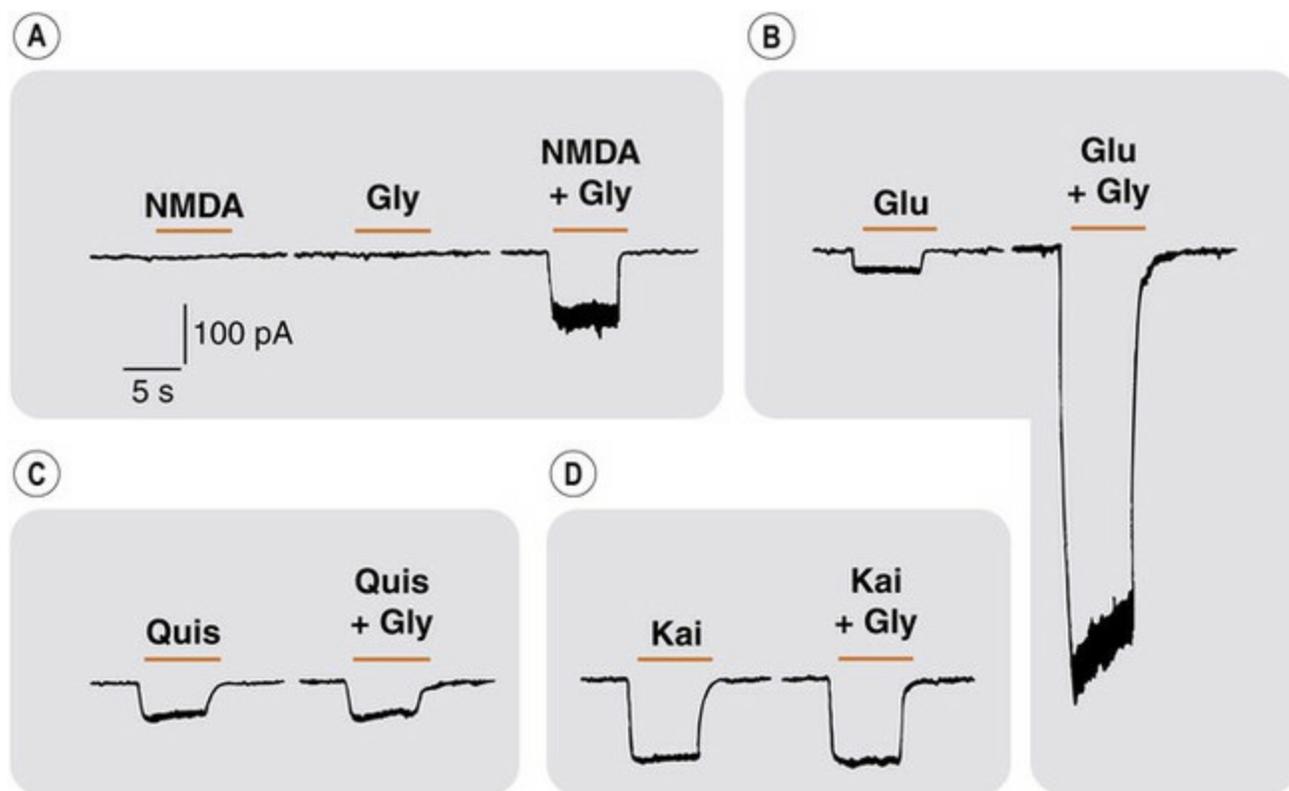


FIG. 38.6 Facilitação no NMDA pela glicina.

Registros dos neurônios do cérebro de ratos em cultura (técnica de *patch clamp* em célula completa). As deflexões para baixo representam as correntes de entrada que fluem dos canais iônicos ativados pelos aminoácidos excitatórios. [A] NMDA (10 μmol/l) ou glicina (1 μmol/l) aplicados separadamente têm pouco ou nenhum efeito, porém juntas produzem resposta. [B] A resposta ao glutamato (10 μmol/l, Glu) foi fortemente potencializada pela glicina (1 μmol/l, Gli). [C] e [D] As respostas dos receptores AMPA e cainato para o quisqualato (Quis) e ao cainato (Cai) não foram afetadas pela glicina. (De Johnson JW, Ascher P 1987 Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 325, 529–531.)

- Algumas poliaminas endógenas (p. ex., **espermina**, **espermidina**) atuam em um local alostérico diferente do da glicina, de forma a facilitar a abertura do canal. Os fármacos

experimentais **ifenprodil** e **eliprodil** bloqueiam a sua ação.

- Recentemente, identificaram-se outros locais alostéricos nos receptores NMDA e foram descobertos moduladores alostéricos positivos e negativos com novos padrões de seletividade da subunidade GluN2 (Monaghan *et al.*, 2012).
- Alguns anestésicos e psicotomiméticos bem conhecidos, como a **quetamina** (Cap. 41) e a **fenciclidina** (Cap. 48), são agentes bloqueadores seletivos dos canais dos receptores NMDA. O composto experimental **dizocilpina** apresenta a mesma característica.

Receptores metabotrópicos de glutamato

Existem oito tipos diferentes de receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu₁₋₈), que são incomuns por não mostrarem sequências de homologia com outros receptores acoplados à proteína G (Ferraguti & Shigemoto, 2006). Funcionam como homo e heterodímeros⁷ (Cap. 3) cruzados por uma ponte dissulfeto ao longo do domínio extracelular de cada proteína (Goudet *et al.*, 2009). São membros da classe de receptores acoplados à proteína G, possuindo grande número de domínios extracelulares N terminais que formam uma estrutura semelhante a uma planta carnívora, na qual o glutamato se liga. Podem ser divididos em três grupos, com base na sequência de homologia, acoplamento à proteína G e farmacologia (Tabela 38.2). Já foram descritas variantes alternativas dos receptores com processamento diferente.

Tabela 38.2

Receptores metabotrópicos do glutamato

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Membros	mGlu ₁ , mGlu ₅	mGlu ₂ , mGlu ₃	mGlu ₄ , mGlu ₆ ^a , mGlu ₇ , mGlu ₈
Acoplados à proteína G	G _q	G _i /G _o	G _i /G _o
Agonistas	DHPG CHPG ^b	LY354740	L-AP4 (S)-3,4-DCPG ^c
Antagonistas	LY367385 ^d S-4-CPG	LY341495	CPPG
Localização neuronal	Somatodendrítica	Somatodendrítica e terminações nervosas	Terminações nervosas

CHPG, (RS)-2-cloro-5-hidroxifenilglicina; CPPG, (RS)- α -ciclopropil-4-fosfonofenilglicina; DHPG, 3,5-di-hidroxifenilglicina; L-AP4, 2-amino-4-fosfonobutirato; (S)-3,4-DCPG, (S)-3,4-dicarboxifenilglicina; S-4-CPG, (S)-4-carboxifenilglicina.

^amGlu₆ é encontrado na retina.

^bmGlu₅ seletivo.

^cmGlu₈ seletivo.

^dmGlu₁ seletivo.

Os receptores mGlu encontram-se amplamente distribuídos ao longo do sistema nervoso central (Ferraguti & Shigemoto, 2006), nos neurônios, onde regulam a excitabilidade celular e a transmissão sináptica, e na glia. O grupo neuronal 1 de

receptores mGlu está localizado pós-sinápticamente e é claramente excitatório. Ao elevar o $[Ca^{2+}]$ intracelular, eles modificam as respostas através dos receptores ionotrópicos de glutamato (Fig. 38.7). Os receptores mGlu dos grupos 2 e 3 são predominantemente pré-sinápticos e sua ativação tende a reduzir a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal. Podem funcionar como autorreceptores, envolvidos na redução da liberação de glutamato ou heterorreceptores, por exemplo, quando presentes nos terminais que contêm GABA.

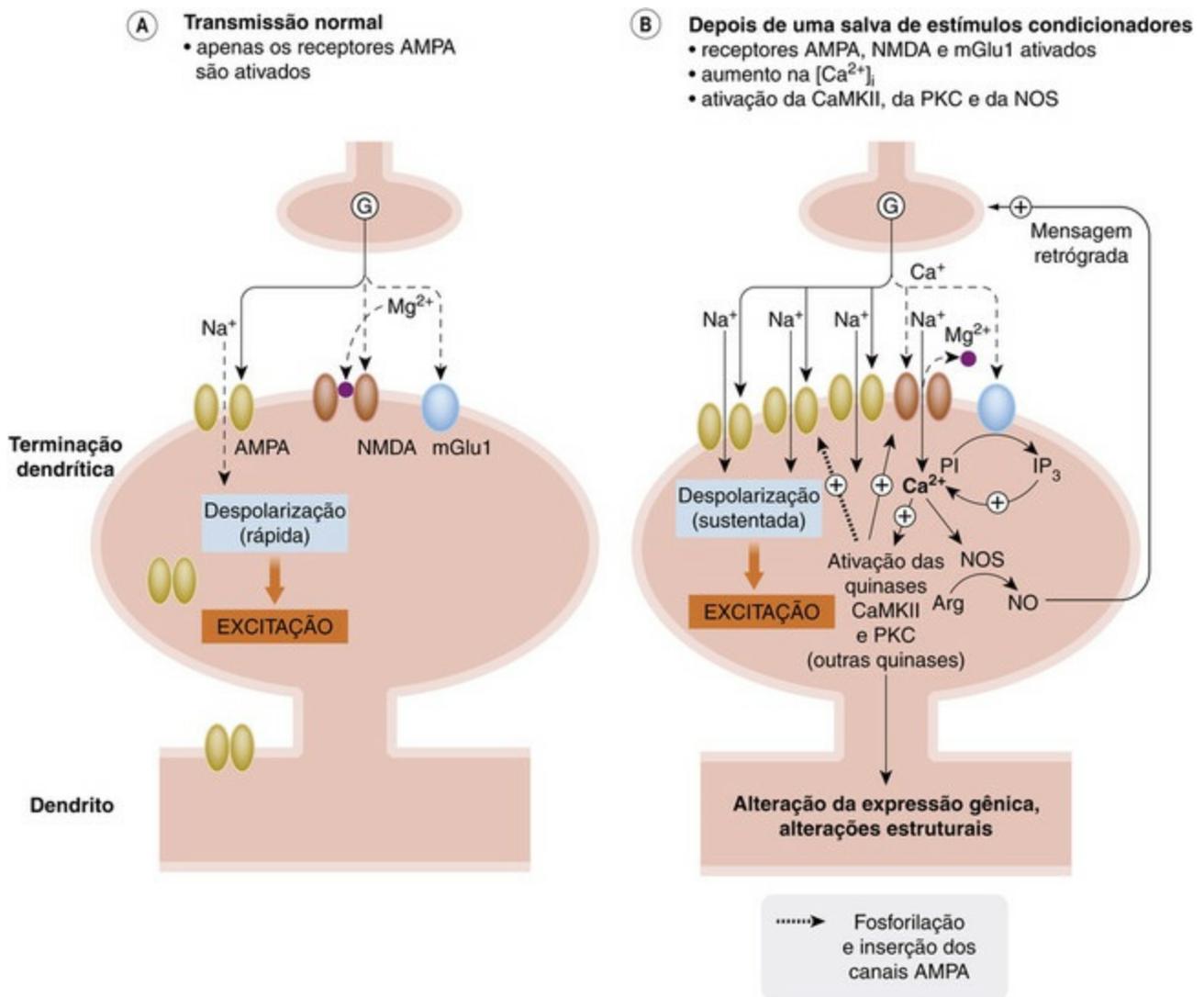


FIG. 38.7 Mecanismos da potencialização de longo prazo.

[A] Na atividade sináptica infrequente, o glutamato ativa principalmente os receptores AMPA. Há glutamato insuficiente para ativar os receptores metabotrópicos, e os canais dos receptores NMDA estão bloqueados pelo Mg^{2+} . **[B]** Depois de uma salva de estímulos condicionadores, libera-se glutamato suficiente para ativar os receptores metabotrópicos, e os canais NMDA são desbloqueados pela despolarização sustentada. Os aumentos resultantes na $[Ca^{2+}]_i$ ativam várias enzimas, incluindo as seguintes:

- A proteína quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) e a proteína quinase C (PKC) fosforilam várias proteínas, incluindo os receptores AMPA (levando ao tráfico destes para áreas de contato sináptico nas terminações dendríticas e promovendo facilitação da ação transmissora) e outras moléculas sinalizadoras da transdução que controlam a transcrição do gene (não mostrada) na célula pós-sináptica.
 - Óxido nítrico sintase (NOS); a liberação de óxido nítrico (NO) facilita a liberação de glutamato (sinalização retrógrada, também conhecida como retorno do NO).
 - Fosfolipase A_2 (não mostrada) catalisa a formação do ácido araquidônico (Cap. 17), um mensageiro retrógrado que aumenta a liberação pré-sináptica de glutamato.
 - Uma fosfolipase (NAPE-PLD, não apresentada) que catalisa a produção de endocanabinoides (Cap. 19) que atuam como segundos mensageiros para aumentar a liberação de glutamato.
 - O fator neurotrófico BDNF liberado dos terminais nervosos e das estruturas pós-sinápticas (não apresentado) desempenha um papel multimodal nas fases iniciais e tardias da LTP.
- IP_3 , inositol (1,4,5) trifosfato; NO, óxido nítrico; PI, fosfatidilinositol

▼ Em geral, parece que os receptores NMDA e mGlu desempenham papel particular nas alterações adaptativas e patológicas de longo prazo no cérebro e são de particular interesse como alvos potenciais para os fármacos. Os receptores AMPA, por sua vez, são principalmente responsáveis pela transmissão excitatória rápida. Eles também estão envolvidos na plasticidade sináptica.

Dois aspectos da função do receptor de glutamato são de particular importância fisiopatológica, especificamente a *plasticidade sináptica*, discutida aqui, e a *excitotoxicidade* (discutida no [Cap. 40](#)).

A plasticidade sináptica é um termo geral para descrever alterações de longo prazo na conectividade e na eficácia sinápticas, ou em seguida a alterações fisiológicas na atividade neuronal (como no aprendizado e na memória), ou como resultado de alterações patológicas (como na epilepsia, na dor crônica ou na dependência de fármacos). A plasticidade sináptica está na base de muito do que chamamos de “função cerebral”. É desnecessário dizer que nenhum mecanismo isolado é o único responsável; entretanto, um componente significativo e muito estudado é a *potencialização de longo prazo* (PLP), fenômeno no qual os receptores de AMPA e NMDA desempenham papel central.

A potencialização de longo prazo (PLP; ver [Bear et al., 2006](#); [Bliss & Cooke, 2011](#)) é um reforço prolongado (horas *in vitro*, dias ou semanas *in vivo*) da transmissão sináptica que ocorre em várias sinapses do SNC, em seguida a um curto disparo (condicionador) de estimulação pré-sináptica de alta frequência. Sua contrapartida é a *depressão de longo prazo* (DLP), produzida em algumas sinapses por uma salva mais prolongada de estímulos de frequência menor ([Massey & Bashir, 2007](#); [Bliss & Cooke, 2011](#)). Esses fenômenos foram estudados em várias sinapses no SNC, mais especialmente no hipocampo, que desempenha papel central no aprendizado e na memória ([Fig. 38.4](#)). Afirma-se que o “aprendizado”, no sentido sináptico, pode ocorrer se a força sináptica for reforçada em seguida à atividade simultânea tanto dos neurônios pré-sinápticos quanto dos pós-sinápticos. A PLP mostra essa característica; ela não ocorre se a atividade pré-sináptica não consegue excitar o neurônio pós-sináptico, ou se este último for ativado independentemente, por exemplo, por um impulso pré-sináptico diferente. Os mecanismos por trás tanto da PLP quanto da DLP diferem de alguma forma nas diferentes sinapses no cérebro ([Bear et al., 2006](#)). Aqui, somente será fornecida uma visão breve e genérica dos eventos. A iniciação da PLP pode envolver tanto os componentes pré-sinápticos quanto os pós-sinápticos e resulta da ativação reforçada dos receptores AMPA pós-sinápticos nas sinapses AAE e (provavelmente) para aumentar liberação de glutamato (embora um argumento questione se o aumento da liberação do transmissor ocorre ou não na PLP; ver [Kullman, 2012](#)). A resposta dos receptores AMPA pós-sinápticos ao glutamato é aumentada devido à fosforilação de subunidades dos receptores AMPA por quinases, como a proteína quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) e a proteína quinase C (PKC), aumentando, portanto, sua condutância, assim como o aumento da expressão e do deslocamento dos receptores AMPA para os locais sinápticos. Por outro lado, a DLP é resultado da entrada modesta de Ca^{2+} na célula através dos receptores

AMPA (os receptores NMDA permanecem bloqueados pelo Mg^{2+}), ativando as fosfatases que reduzem a fosforilação dos receptores AMPA e aumentam a internalização do receptor AMPA.

A PLP é reduzida pelos agentes que bloqueiam a síntese ou os efeitos do óxido nítrico ou do ácido araquidônico. Esses mediadores (Caps. 17 e 20) podem atuar como mensageiros retrógrados através dos quais os eventos na célula pós-sináptica são capazes de influenciar o terminal nervoso pré-sináptico. Os canabinoides endógenos liberados pelas células pós-sinápticas também podem atuar como mensageiros retrógrados e aumentar a liberação de glutamato (Caps. 19 e 39).

Duas propriedades especiais do receptor NMDA estão por trás de seu envolvimento com a PLP, especificamente o bloqueio do canal dependente de voltagem pelo Mg^{2+} e sua grande permeabilidade ao Ca^{2+} . Nos potenciais de membrana normais, o canal NMDA está bloqueado pelo Mg^{2+} ; a despolarização pós-sináptica sustentada, produzida pelo glutamato, que age repetidamente nos receptores AMPA, entretanto, remove o bloqueio pelo Mg^{2+} ; e a ativação do receptor NMDA permite, então, que o Ca^{2+} entre na célula. A ativação do receptor mGlu grupo 1 também contribui para o aumento no $[Ca^{2+}]_i$. Esse aumento no $[Ca^{2+}]_i$ na célula pós-sináptica ativa as proteínas quinases, fosfolipases e óxido nítrico sintase, que agem em conjunto com outros processos celulares (por mecanismos ainda não inteiramente compreendidos) para facilitar a transmissão por intermédio dos receptores AMPA. Inicialmente, durante a fase de indução da PLP, a fosforilação dos receptores AMPA aumenta sua responsividade ao glutamato. Mais tarde, durante a fase de manutenção, mais receptores AMPA são recrutados para a membrana das terminações dendríticas pós-sinápticas, como resultado do transporte alterado do receptor; mais tarde ainda, vários outros mediadores e vias de sinalização são ativados, causando alterações estruturais e levando a aumento permanente no número de contatos sinápticos.³³

A descrição geral da PLP dada a seguir tem como intenção fornecer visão geral do tópico ao leitor iniciante. Existem diferenças sutis em suas formas e no mecanismo responsável por sua ação nas diferentes sinapses no SNC. Como a PLP, em todas as suas formas, interage com diferentes modalidades de memória, vem sendo lentamente compreendido (Bear *et al.*, 2006; Kessels & Malinow, 2009). Portanto, existe esperança de que os fármacos capazes de aumentar a PLP possam melhorar o aprendizado e a memória.

Fármacos que atuam sobre os receptores de glutamato

Antagonistas e moduladores negativos

Antagonistas do receptor de glutamato inotrópico

Os principais tipos e exemplos de antagonistas de glutamato inotrópico são mostrados na Tabela 38.1. Eles são seletivos para os principais tipos de receptores, porém, geralmente, não para os subtipos específicos. Muitos desses compostos, embora muito

úteis como ferramentas experimentais *in vitro*, são incapazes de penetrar a barreira hematoencefálica, assim, não são efetivos quando usados sistemicamente.

Os receptores NMDA, como discutido anteriormente, precisam de glicina, bem como de NMDA, para ativá-los, de modo que o bloqueio do ponto da glicina é a maneira alternativa de produzir antagonismo. O **ácido cinurênico** e seu análogo mais potente, o **ácido 7-cloro-cinurênico**, agem dessa maneira. Outro local de bloqueio é o próprio canal, onde agem substâncias, por exemplo, a cetamina, a fenciclidina e a **memantina**. Esses agentes são lipossolúveis e, assim, capazes de cruzar a barreira hematoencefálica.

O interesse no potencial terapêutico dos antagonistas do receptor glutamato inotrópico situa-se principalmente na redução da lesão cerebral, logo após os acidentes vasculares cerebrais e o trauma craniano (Cap. 40), bem como no tratamento da epilepsia (Cap. 45) e da doença de Alzheimer (Cap. 40). Eles também foram considerados para outras indicações, tais como dependência de fármacos (Cap. 49), esquizofrenia (Cap. 46) e depressão (Cap. 47). Os ensaios com os antagonistas NMDA e com os bloqueadores de canal, até o momento, mostraram-se desapontadores, e o sério empecilho desses agentes é sua tendência a causar alucinações e outras alterações (característica também da fenciclidina; Cap. 48). Apenas dois antagonistas do receptor NMDA, **cetamina** (anestesia, analgesia e depressão; ver Caps. 41, 42 e 47) e **memantina** (doença de Alzheimer; Cap. 40) estão em uso clínico. É possível que os antagonistas seletivos dos receptores NMDA que contêm a subunidade GluN2B, que é altamente permeável ao Ca^{2+} , possam ser eficazes no tratamento da neurodegeneração e apresentem poucos efeitos adversos no SNC. O **perampanel**, um antagonista não competitivo do receptor AMPA, foi apresentado como um fármaco antiepilético. Os prospectos para os antagonistas dos receptores de cainato parecem promissores – os antagonistas de GluK1 demonstraram potencial para tratamento de dor, enxaqueca, epilepsia, AVC e ansiedade (Jane *et al.*, 2009).

De forma geral, as promessas antecipadas para o uso clínico dos antagonistas ionotrópicos dos receptores de glutamato tiveram menos sucesso que o esperado. O problema pode ser que o glutamato seja um mediador tão ubíquo e multifuncional – envolvido, pelo que parece, em quase todos os aspectos da função cerebral – que tentar melhorar determinada disfunção inundando o cérebro com um composto que afeta o sistema glutamato seja, de alguma forma, uma estratégia muito agressiva. Espera-se que a subunidade de moduladores alostéricos seletivos negativos possa apresentar menos efeitos adversos do que as gerações anteriores de antagonistas ortostéricos.

Antagonistas dos receptores metabotrópicos de glutamato

Enquanto os antagonistas que discriminam entre os diferentes grupos de receptores mGlu estão disponíveis (Tabela 38.2), provou-se que é mais difícil desenvolver antagonistas seletivos para os subtipos dentro de outros grupos. Os receptores mGlu, assim como muitos receptores acoplados à proteína G, apresentam locais de modulação alostérica que pode ser tanto inibitória quanto estimulatória (Cap. 3). Os antagonistas ou moduladores alostéricos negativos que atuam nos receptores mGlu do grupo 1 apresentam potencial no tratamento da síndrome X-frágil,⁸ vários estados de dor, doença de Parkinson (incluindo o controle das discinesias provocadas pela **levodopa**, ver Cap.

40), neuroproteção, epilepsia e abuso de drogas; enquanto os antagonistas ou moduladores alostéricos negativos que atuam nos receptores mGlu do grupo 2 poderão ter um papel como potencializadores cognitivos (Nicoletti *et al.*, 2011).

Agonistas e moduladores positivos

Receptores do glutamato ionotrópicos

Vários agonistas dos receptores ionotrópicos de glutamato, que foram usados experimentalmente, são mostrados na [Tabela 38.1](#). Pela perspectiva clínica, o interesse está centralizado na teoria de que os moduladores positivos dos receptores AMPA podem melhorar a memória e o desempenho cognitivo. Os primeiros exemplos incluem **ciclotiazida**, **piracetam** e CX-516 (**Ampalex**). Estes moduladores alostéricos positivos, conhecidos como *ampacinas*, podem agir sutilmente de formas diferentes e aumentar a amplitude da resposta, proporcionar uma desativação lenta e atenuar a dessensibilização das correntes mediadas pelos receptores AMPA. Desta forma, aumentam as respostas sinápticas mediadas pelo AMPA e melhoram a potencialização de longa duração bem como a regulação da produção de fatores de crescimento das fibras nervosas tal como o BDNF (do inglês *brain-derived neurotrophic factor*). Inicialmente, pensava-se que as ampacinas poderiam ter um papel como potencializadores cognitivos e no tratamento da esquizofrenia, da depressão, da perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) e na doença de Parkinson (Lynch, 2006), mas, até o momento, os ensaios clínicos foram desanimadores. Uma ampacina recentemente desenvolvida, a CX1739, está na Fase II de ensaios clínicos no tratamento de insuficiência respiratória induzida por fármacos. A inibição do transportador de glicina GlyT1 conduz a um aumento dos níveis de glicina extracelular por todo o cérebro e, através da potenciação das respostas mediadas pelos receptores NMDA, poderá ser benéfica no tratamento de vários distúrbios neurológicos (Harvey & Yee, 2013).

Receptores metabotrópicos de glutamato

O desenvolvimento de agonistas seletivos dos receptores mGlu apresentou bastante dificuldade; recentemente, foram criados moduladores alostéricos positivos seletivos (Nicoletti *et al.*, 2011). Os receptores mGlu dos grupos 2 e 3 estão localizados pré-sinápticamente nos terminais nervosos, e os agonistas nesses receptores diminuem a liberação do glutamato. Por este motivo, pensou-se que os agonistas do Grupo 2 mGlu e os moduladores alostéricos positivos tivessem potencial terapêutico na diminuição da morte das células neuronais no caso de AVC e no tratamento da epilepsia, mas, até à data, os resultados dos ensaios clínicos foram desanimadores. Os agonistas e os moduladores alostéricos positivos podem ser úteis no tratamento da ansiedade e também no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia. Os moduladores alostéricos positivos do grupo 3 dos receptores mGlu podem ser úteis no tratamento da ansiedade e da doença de Parkinson.



Aminoácidos excitatórios

- Os aminoácidos excitatórios (AAE), especificamente glutamato e aspartato, são os principais transmissores excitatórios rápidos no sistema nervoso central.
- O glutamato é formado principalmente por um intermediário do ciclo de Krebs, o α -oxoglutarato, pela ação da GABA-transaminase.
- Existem três principais receptores ionotrópicos do glutamato e oito receptores metabotrópicos.
- Os receptores NMDA, AMPA e cainato são receptores ionotrópicos que regulam canais catiônicos.
- Os canais controlados pelos receptores NMDA são altamente permeáveis ao Ca^{2+} e são bloqueados pelo Mg^{2+} .
- Os receptores AMPA e cainato estão envolvidos na transmissão excitatória rápida; os receptores NMDA medeiam as respostas excitatórias mais lentas e, através de seu efeito no controle da entrada de Ca^{2+} , desempenham papel mais complexo no controle da plasticidade sináptica (p. ex., potencialização de longo prazo).
- Os antagonistas competitivos do receptor NMDA incluem o **AP5** (ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico) e o **CPP** (ácido 3-(2-caboxipirazino-4-il)-propil-1-fosfônico); e o canal iônico operado pelo NMDA é bloqueado pela **cetamina** e **fenciclidina**.
- O **NBQX** (2,3-di-hidro-6-nitro-7-sulfamoil-benzoquinolina) é um antagonista dos receptores AMPA e cainato.
- Os receptores NMDA exigem baixas concentrações de glicina como um coagonista, em adição ao glutamato; o **ácido 7-clorocinurênico** bloqueia essa ação da glicina.
- A ativação do receptor NMDA é aumentada pelas poliaminas endógenas, tais como a **espermina**, agindo em um local modulador que é bloqueado pelo **ifemprodil**.
- A entrada de quantidades excessivas de Ca^{2+} produzida pela ativação do receptor NMDA pode resultar na morte celular – excitotoxicidade (**Cap. 40**).
- Os receptores metabotrópicos do glutamato (mGlu_{1-8}) são receptores diméricos acoplados à proteína G. Os receptores mGlu_1 e mGlu_5 acoplam-se, através de G_q , para a formação de trifosfato de inositol e liberação de Ca^{2+} intracelular. Eles têm sua função na plasticidade sináptica e na excitotoxicidade mediadas pelo glutamato. Os outros receptores mGlu acoplam-se à G_i/G_o e inibem a liberação do neurotransmissor, e, o mais importante, liberam glutamato.
- Agonistas e antagonistas metabotrópicos específicos do glutamato estão disponíveis como moduladores positivos e negativos.

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

O GABA é o principal transmissor inibidor no cérebro. Na medula espinhal e no tronco

cerebral, a glicina também é importante (pág. 465).

Síntese, armazenamento e função

O GABA ocorre no tecido cerebral, porém não em outros tecidos dos mamíferos, exceto em quantidades mínimas. Ele é particularmente abundante (cerca de 10 $\mu\text{mol/g}$ de tecido) no sistema nigroestriado, porém ocorre em concentrações menores (2-5 $\mu\text{mol/g}$) em toda a substância cinzenta.

O GABA é formado a partir do glutamato (Fig. 38.1) pela ação da descarboxilase do ácido glutâmico (DAG), uma enzima encontrada apenas nos neurônios sintetizadores de GABA no cérebro. A marcação imuno-histoquímica da DAG é usada para mapear as vias do GABA no cérebro. Os neurônios GABAérgicos e os astrócitos capturam GABA através de transportadores específicos, removendo, portanto, o GABA após sua liberação. O GAT1 é o transportador GABA predominante no cérebro e está localizado essencialmente nos terminais nervosos GABAérgicos, onde recicla o GABA. O GAT3 está localizado predominantemente nos astrócitos próximos das sinapses GABAérgicas. O transporte do GABA é inibido pela **guvacina**, **ácido nipecótico** e **tiagabina**. A tiagabina também é utilizada para o tratamento de epilepsia (Cap. 45). O GABA pode ser destruído por uma reação de transaminação na qual o grupo amino é transferido para o ácido α -oxoglutárico (para produzir glutamato), com a produção de semialdeído succínico e, em seguida, de ácido succínico. Essa reação é catalisada pela GABA-transaminase, uma enzima localizada principalmente nos astrócitos. É inibida pela **vigabatrina**, outro composto usado para tratar a epilepsia (Cap. 45).

O GABA funciona como transmissor inibitório em muitas vias diferentes do SNC. Cerca de 20% dos neurônios do SNC são GABAérgicos; a maioria é de interneurônios curtos, porém há alguns tratos GABAérgicos longos, por exemplo, do estriado para a substância negra e para globo pálido (Cap. 40 e Fig. 40.4). A distribuição generalizada do GABA – o GABA serve como transmissor de cerca de 30% das sinapses no SNC – e o fato de que praticamente todos os neurônios são sensíveis ao seu efeito inibitório sugerem que sua função seja ubíqua no cérebro. O fato de antagonistas, como a **bicuculina**, induzirem convulsões ilustra a importância do papel inibitório contínuo do GABA no cérebro.

Receptores GABA: estrutura e farmacologia

O GABA age em dois tipos distintos de receptor: os receptores GABA_A são canais regulados por ligante, enquanto os receptores GABA_B são acoplados à proteína G.

Receptores GABA_A

Os receptores GABA_A⁹ são membros da família de *alça cys* dos receptores, que também inclui os receptores glicina, nicotínico e 5-HT₃ (Cap. 3, Fig. 3.18). Eles são pentâmeros, feitos de diferentes subunidades. O leitor não deve se desesperar ao ser informado de

que o receptor GABA_A de 19 subunidades foi clonado ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , θ , π e $\rho 1-3$) e que também existem variantes de algumas subunidades. Embora o número de combinações possíveis seja enorme, somente algumas dúzias foram encontradas. As mais comuns são as subunidades $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (de longe a mais abundante), $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ e $\alpha 3\beta 3\gamma 2$. Para formar o pentâmero, cada receptor contém 2 subunidades α , 2 β e 1 γ , organizadas em um círculo, na sequência α - β - α - β - γ , ao redor do poro, quando visto do lado extracelular da membrana. O GABA liga-se a cada uma das interfaces situadas entre as subunidades α e β , enquanto os benzodiazepínicos (Cap. 44) se ligam na interface α/γ . Recentemente, apresentou-se um novo local de ligação dos benzodiazepínicos na interface α/β , mas a sua função ainda não é clara. Os receptores que contêm diferentes subunidades α e γ exibem sensibilidade diferenciada aos benzodiazepínicos e medeiam diferentes padrões de resposta a esses fármacos. Isso levanta a tentadora perspectiva do desenvolvimento de novos agentes com maior seletividade e potencialmente menos efeitos adversos. Portanto, os receptores GABA_A devem ser vistos como um grupo de receptores que exibem diferenças sutis nas suas propriedades fisiológicas e farmacológicas.

Os receptores GABA_A estão predominantemente localizados pós-sinapticamente e medeiam tanto a inibição pós-sináptica rápida quanto a tônica. O canal GABA_A é seletivamente permeável ao Cl⁻ e, uma vez que o equilíbrio de Cl⁻ entre o potencial de membrana e o potencial em repouso é normalmente negativo, essa maior permeabilidade ao Cl⁻ hiperpolariza a célula à medida que os íons de Cl⁻ penetram, assim, reduzindo a sua excitabilidade.¹⁰ Nas células pós-sinápticas, os receptores GABA_A estão localizados tanto em áreas de contato sináptico quanto extrassináptico (Fig. 38.8 and Farrant & Nusser, 2005). Portanto, o receptor GABA produz inibição por atuar tanto como transmissor rápido “ponto a ponto” quanto como neuromodulador por “ação a longa distância”, já que os receptores GABA_A extrassinápticos podem ser tonicamente ativados pelo GABA que se difundiu para longe do seu local de liberação. Os GABA_A extrassinápticos contêm subunidades $\alpha 4$ e $\alpha 6$, assim como uma subunidade δ , são altamente sensíveis aos agentes anestésicos gerais (Cap. 41) e ao etanol (Cap. 49), apresentam maiores afinidades pelo GABA e mostram menor dessensibilização. O **gaboxadol** (anteriormente conhecido como THIP, devido à sua estrutura química) é agonista seletivo dos receptores GABA_A, com preferência pelos receptores GABA_A que contêm subunidade δ .

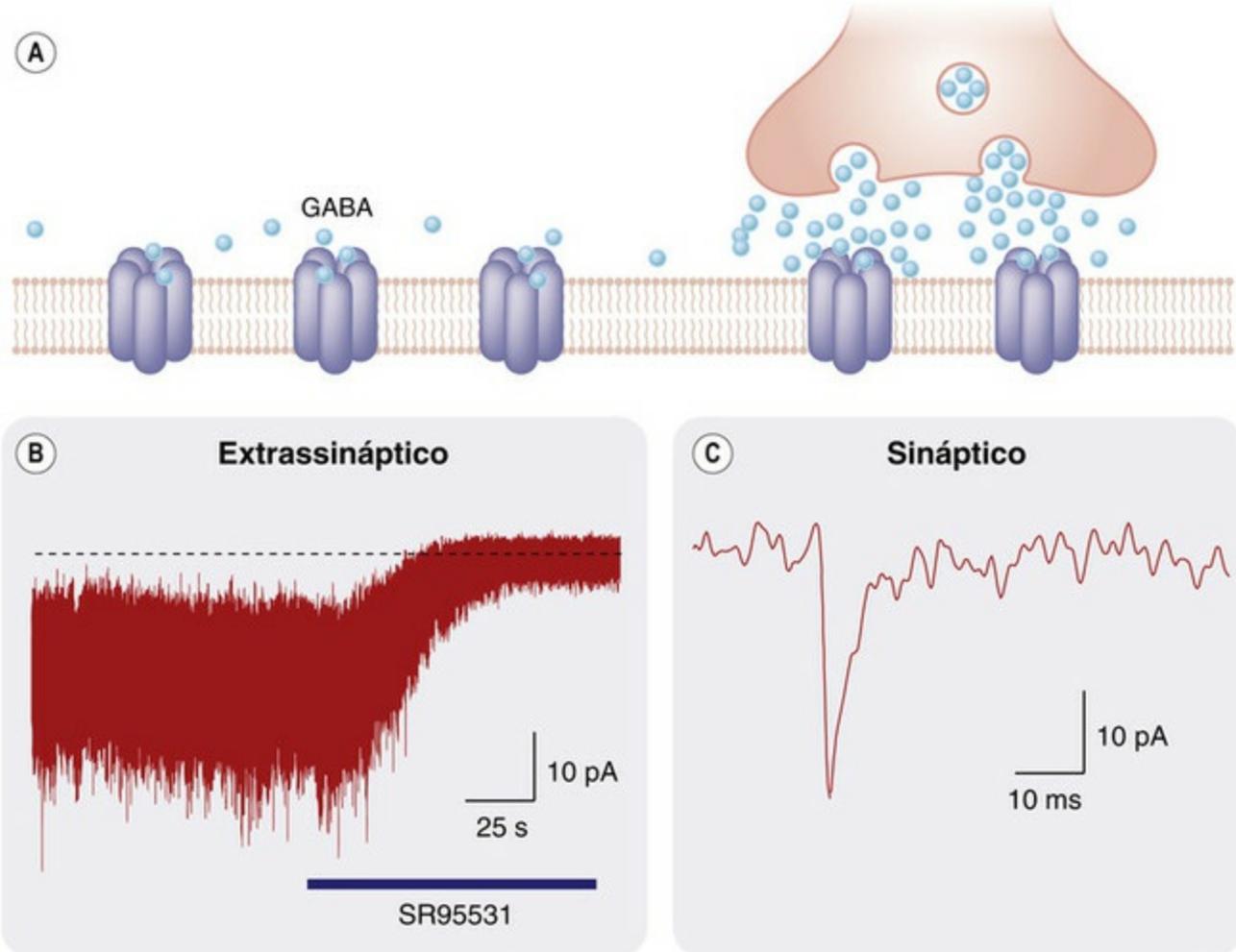


FIG. 38.8 Receptores GABA_A sinápticos e extrassinápticos.

[A] Diagrama que apresenta os receptores GABA_A nos locais sinápticos e extrassinápticos na membrana plasmática. Os pontos azuis representam as moléculas de GABA. [B] A ativação tônica dos receptores GABA_A extrassinápticos dá origem a uma corrente interna estável (a distância da base é indicada pela linha a tracejado) e a um aumento de “ruído” no traçado. A corrente é bloqueada pelo antagonista do receptor GABA_A, SR95531. [C] A liberação fásica do GABA a partir dos terminais pré-sinápticos provoca uma corrente sináptica rápida (desvio descendente acentuado). É de salientar as diferentes variações na escala temporal em [B] e [C]. (Imagem cortesia de MUsowicz.)

Receptores GABA_B

Os receptores GABA_B (Bettler *et al.*, 2004) estão localizados pré e pós-sinápticamente. Eles são receptores acoplados à proteína G classe C que se liga através de G_i/G_o para inibir os canais de cálcio operados por voltagem (reduzindo assim a liberação do transmissor), abrir os canais de potássio (reduzindo assim a excitabilidade pós-sináptica) e inibir a adenilil ciclase.

▼ Para os receptores GABA_B, o receptor funcional é um dímero (Cap. 3), que consiste em duas diferentes subunidades transmembranas sétuplas, B1 e B2, mantidas juntas por interação do tipo novelo/novelo entre as caudas C-terminais. Na ausência de B2, a subunidade B1 não se dirige para a membrana plasmática, já que possui um sinal de retenção do retículo endoplasmático. A interação de B1 com B2 mascara o sinal de

retenção que facilita o direcionamento para a membrana. A ativação do dímero é resultado da ligação do GABA ao domínio extracelular de B1, que possui o “formato de armadilha” (embora a subunidade B2 possua um domínio similar), enquanto é a subunidade B2 que interage e ativa a proteína G (Fig. 38.9).

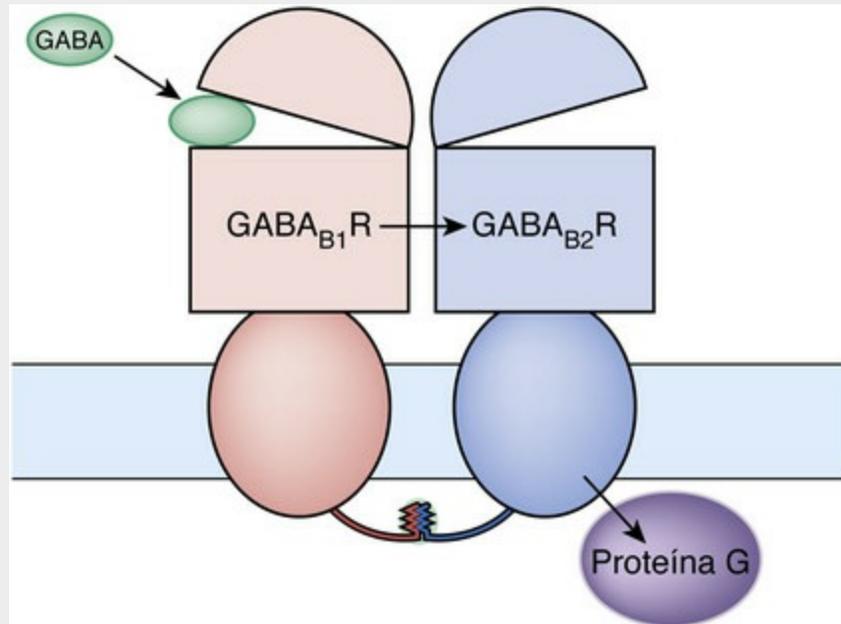


FIG. 38.9 Estrutura dimérica do receptor GABA_B.

O receptor é formado por duas subunidades de domínios transmembrana sêtiplos mantidos juntos pela interação novelo/novelos entre as caudas C-terminais. A ativação do receptor ocorre quando o GABA se liga ao domínio extracelular da subunidade B1 (semelhante a uma armadilha, pois fecha-se instantaneamente quando o GABA se liga). Isso produz uma alteração alostérica na subunidade B2, a qual é acoplada à proteína G. (Adaptado de Kubo Y, Tateyama M 2005 Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. *Curr Opin Neurobiol* 15, 289–295.)

Fármacos que atuam sobre os receptores GABA

Receptores GABA_A

Os receptores GABA_A são semelhantes aos receptores NMDA porque os fármacos podem agir em diferentes locais (Fig. 38.5), incluindo:

- o ponto de ligação do GABA;
- vários pontos moduladores;
- o canal iônico.

Há evidências cada vez maiores de que diferentes subtipos de receptores diferem em suas propriedades farmacológicas.

Os receptores GABA_A são o alvo para vários fármacos com ação central, notavelmente os benzodiazepínicos (Cap. 44), o álcool (Cap. 49), os barbitúricos, os neuroesteroides (pág. 464, Tabela 38.3) e muitos anestésicos gerais (Cap. 41). Os principais agonistas, antagonistas e substâncias moduladoras que agem nos receptores GABA são mostrados na Tabela 38.3.

Tabela 38.3**Propriedades dos receptores dos aminoácidos inibidores**

GABA _A					
	<i>Ponto receptor</i>	<i>Ponto modulador (benzodiazepínico)</i>	<i>Ponto modulador (outros)</i>	GABA _B	Glicina
Agonista(s) endógeno(s)	GABA	Desconhecidos, vários postulados (ver texto)	Vários neuroesteroides (p. ex., metabólitos da progesterona)	GABA	Glicina β-Alanina Taurina
Outro(s) agonista(s)	Muscimol Gaboxadol (THIP ^a , agonista parcial)	Benzodiazepínicos ansiolíticos (p. ex., diazepam)	Barbitúricos Anestésicos esteroides (p. ex., alfaxolona)	Baclofeno	–
Antagonista(s)	Bicuculina Gabazina	Flumazenil (agonista inverso?)	–	2-Hidroxi-saclofeno CGP 35348 e outros	Estricnina
Bloqueador de canal	Picrotoxina ^b			Não se aplica	–
Mecanismo(s) efetor(es)	Canal de cloro controlado por ligante			Receptor acoplado à proteína G; inibição dos canais de Ca ²⁺ , ativação dos canais de K ⁺ , inibição da adenilato ciclase	Canal de cloro controlado por ligante
Localização	Generalizada; principalmente pós-sináptico			Pré e pós-sináptica Generalizada	Pós-sináptica Principalmente no tronco cerebral e na medula espinhal
Função	Inibição pós-sináptica (PIPS rápido) e inibição tônica		Inibição pré-sináptica (diminuição da entrada de Ca ²⁺) Inibição pós-sináptica (aumento da permeabilidade ao K ⁺)	Inibição pós-sináptica (PIPS rápido)	

PIPS, potencial inibitório pós-sináptico.

^aTHIP é uma abreviação do nome químico do gaboxadol. Reporta-se que possui preferência por receptores GABA_A extrassinápticos que contêm subunidades δ

^bA picrotoxina também bloqueia os receptores de glicina heteroméricos.

O **muscimol**, derivado de um cogumelo alucinógeno, assemelha-se quimicamente ao GABA (Fig. 38.3) e é um poderoso agonista do receptor GABA_A. Um análogo sintético, o **gaboxadol** é um agonista parcial que foi desenvolvido como fármaco hipnótico (Cap. 44), porém já foi retirado. A **bicuculina**, um composto convulsivante que ocorre naturalmente, é um antagonista específico que bloqueia o potencial sináptico inibitório rápido na maioria das sinapses do SNC. A **gabazina**, um análogo sintético do GABA, é similar.

Esses compostos são ferramentas experimentais úteis, porém não têm aplicações terapêuticas.

Os **benzodiazepínicos**, que possuem potentes efeitos sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes (Cap. 44), potencializam seletivamente os efeitos do GABA em alguns receptores GABA_A, dependendo da composição da subunidade do receptor. Eles se ligam com alta afinidade a um ponto acessório (o “receptor benzodiazepínico”) no receptor GABA_A, de modo que a ligação ao GABA é facilitada e seu efeito agonista é realçado. Inversamente, os agonistas inversos do receptor de benzodiazepínicos (p. ex., Ro15-4513) reduzem a ligação do GABA e são ansiogênicos e pró-convulsivantes – provavelmente, não possuirão aplicações terapêuticas!

Os moduladores que também reforçam a ação do GABA, porém cujo local de ação está menos bem definido que o dos benzodiazepínicos (mostrados como “moduladores do canal” na Fig. 38.5), incluem outros depressores do SNC, tais como os barbitúricos (Cap. 44), agentes anestésicos (Cap. 41) e neuroesteroides. Os neuroesteroides (Lambert *et al.*, 2009) são compostos que se relacionam com os hormônios esteroides, porém agem para reforçar a ativação dos receptores GABA_A – os que contêm subunidades δ demonstraram ser mais sensíveis. Curiosamente, eles incluem os metabólitos da progesterona e dos andrógenos, que são formados no sistema nervoso central e que supostamente possuem papel fisiológico. Os neuroesteroides sintéticos incluem a **alfaxalona**, desenvolvida como um agente anestésico (Cap. 41).

A **picrotoxina**, um produto fitoterapêutico, é um convulsivante que bloqueia o receptor GABA_A do canal de cloro e, desse modo, bloqueia o efeito inibitório pós-sináptico do GABA. Também bloqueia os receptores de glicina. Não tem utilização terapêutica.

Receptores GABA_B

Quando a importância do GABA como transmissor inibitório foi reconhecida, pensou-se que uma substância GABA-símile pudesse ser comprovadamente efetiva no controle da epilepsia e de outros estados convulsivos; como o próprio GABA não penetra na barreira hematoencefálica, análogos mais lipofílicos do GABA foram procurados; um deles, o **baclofeno** (Fig. 38.3), foi introduzido em 1972. Ao contrário do GABA, suas ações não são bloqueadas pela bicuculina. Esses achados levaram ao reconhecimento do receptor GABA_B, do qual o baclofeno é agonista seletivo. O baclofeno é usado para tratar a espasticidade e alterações motoras relacionadas (Cap. 45) e pode também ser útil no tratamento de dependência de drogas (Cap. 49).

Os antagonistas competitivos do receptor GABA_B incluem vários compostos experimentais (p. ex., **2-hidroxi-saclofeno** e compostos mais potentes, com penetração cerebral aprimorada, tais como o CGP 35348). Testes em animais mostraram que esses compostos produzem apenas efeitos leves na função do SNC (em contraste com os poderosos efeitos convulsivantes dos antagonistas GABA_A). O principal efeito observado foi, de maneira paradoxal, a ação antiepiléptica, especificamente em um modelo animal de ausência de convulsões (Cap. 45), em conjunto com reforço da atuação cognitiva. No entanto, tal como em muitas áreas da farmacologia, esta possibilidade não resultou no

desenvolvimento de um novo fármaco terapêutico.

γ -Hidroxitirato

O γ -hidroxitirato (**oxibato de sódio** ou GHB; ver [Wong et al., 2004](#)) ocorre naturalmente no cérebro como resultado da síntese de GABA. Uma vez que se trata de um fármaco sintético, pode ser utilizado no tratamento da narcolepsia e do alcoolismo. Além disso, tornou-se apreciado pelos fisiculturistas devido à capacidade de liberação do hormônio de crescimento e também pelos notívagos, dados os seus efeitos de euforia e desinibição. Também é utilizado como agente intoxicante e como droga facilitadora de violação sexual. Tal como muitas drogas de abuso ([Cap. 49](#)), ativa “vias de recompensa” no cérebro e a sua utilização é atualmente ilícita na maior parte dos países. O GHB é um agonista nos receptores GABA_A que contêm subunidades $\alpha 4$ e δ , um agonista parcial fraco nos receptores GABA_B e um agonista no receptor “órfão” acoplado à proteína G, o GPR172A.

Glicina

A glicina é um importante neurotransmissor inibitório na medula espinhal e no tronco cerebral. Está presente em concentrações particularmente elevadas (5 $\mu\text{mol/g}$) na substância cinzenta da medula espinhal. Aplicada ionoforeticamente aos neurônios motores ou aos interneurônios, ela produz hiperpolarização inibitória que é indistinguível da resposta sináptica inibitória. A **estricnina**, veneno convulsivante que age principalmente na medula espinhal, bloqueia tanto a resposta inibitória sináptica quanto a resposta à glicina. Isso, em conjunto com as medidas diretas da liberação de glicina em resposta à estimulação nervosa, oferece forte evidência de seu papel transmissor fisiológico. A **β -alanina** tem efeitos farmacológicos e padrão de distribuição muito semelhantes aos da glicina, porém sua ação não é bloqueada pela estricnina.

O efeito inibitório da glicina é bastante diferente de seu papel de facilitadora da ativação dos receptores NMDA (págs. 457-458).

▼ O receptor da glicina ([Dutertre et al., 2012](#)) assemelha-se ao receptor GABA_A no fato de ser um canal de cloro operado por ligante pentamérico da alça *cys*. Não existem receptores metabotrópicos específicos para a glicina. Foram clonadas cinco subunidades de receptores de glicina ($\alpha 1-4$, β), e, aparentemente, no cérebro adulto, as principais formas de receptores de glicina são homômeros das subunidades α ou um complexo heterômero de subunidades α e β , provavelmente com uma estequiometria de 2α e 3β . Os receptores constituídos apenas por subunidades α são sensíveis à glicina e à estricnina, indicando que o local de ligação para estes fármacos se situa na subunidade α . Por esta razão, a questão da glicina é mais simples do que a do GABA (pág. 462). Os receptores de glicina estão envolvidos na regulação dos ritmos respiratórios, do controle motor e do tônus muscular, bem como no processamento dos sinais dador. Foram identificadas mutações do receptor em algumas desordens

nerológicas hereditárias associadas a espasmos musculares e hiperexcitabilidade reflexa. Até agora não existem fármacos terapêuticos que atuem especificamente na modificação dos receptores de glicina.

A **toxina tetânica**, toxina bacteriana semelhante à **toxina botulínica** (Cap. 13), age seletivamente para impedir a liberação de glicina dos interneurônios inibidores na medula espinhal, causando hiperexcitabilidade reflexa excessiva e violentos espasmos musculares (contratura da mandíbula).

A glicina é removida do espaço extracelular por dois transportadores, GlyT1 e GlyT2 (Eulenburg *et al.*, 2005). GlyT1 está primariamente localizado nos astrócitos e é expresso pela maior parte das regiões no SNC. Por outro lado, GlyT2 é expresso nos neurônios glicinérgicos na medula espinhal, córtex cerebral e cerebelo. Os inibidores GlyT2 podem ter potencial como analgésicos.



Aminoácidos inibitórios: GABA e glicina

- O GABA é o principal transmissor inibitório no cérebro.
 - Ele está presente uniformemente por todo o cérebro; há muito pouco dele nos tecidos periféricos.
 - O GABA é formado a partir do glutamato pela ação da descarboxilase do ácido glutâmico. Sua ação é finalizada principalmente por captura, porém também por desaminação, catalisada pela GABA-transaminase.
 - Há dois tipos principais de receptores GABA: GABA_A e GABA_B.
 - Os receptores GABA_A, que ocorrem sobretudo pós-sinápticamente, estão diretamente acoplados a canais de cloreto, cuja abertura reduz a excitabilidade da membrana.
 - O **muscimol** é agonista GABA_A específico, e o convulsivante **bicuculina** é antagonista.
 - Outros fármacos que interagem com os receptores GABA_A e com seus canais incluem:
 - tranquilizantes benzodiazepínicos, que agem em um ponto de ligação acessório para facilitar a ação do GABA;
 - convulsivantes, como a **picrotoxina**, que bloqueiam o canal aniônico;
 - neuroesteroides, incluindo os metabólitos endógenos da progesterona;
 - depressores do SNC, tais como barbituratos e muitos agentes anestésicos gerais, que facilitam a ação do GABA.
- Os receptores GABA_B são receptores heterodiméricos acoplados à proteína G. Eles causam inibição pré e pós-sináptica, inibindo a abertura do canal de cálcio e aumentando a condutância do K⁺. O **baclofeno** é agonista GABA_B usado para tratar a espasticidade. Os antagonistas GABA_B não são usados clinicamente.
- A glicina é um transmissor inibitório, principalmente na medula espinhal, agindo em seu próprio receptor, estrutural e funcionalmente similar ao receptor GABA_A.
- O fármaco convulsivante **estricnina** é antagonista competitivo da glicina. A toxina tetânica age principalmente interferindo na liberação de glicina.

Observações finais

O estudo dos aminoácidos e seus receptores no cérebro foi um dos campos mais ativos de pesquisa nos últimos 25 anos, e a quantidade de informação disponível é prodigiosa.

Esses sistemas de sinalização foram implicados de maneira especulativa em quase todos os tipos de alterações neurológicas e psiquiátricas, e a indústria farmacêutica despendeu grande esforço para identificar ligantes específicos – agonistas, antagonistas, moduladores, inibidores enzimáticos, inibidores de transporte – desenhados para influenciá-los. Entretanto, embora um grande número de compostos farmacologicamente impecáveis emergiu e muitos ensaios clínicos foram conduzidos, houve poucos avanços terapêuticos. A visão otimista é que a melhor compreensão das funções particulares de muitos dos subtipos moleculares desses alvos e o desenho de ligantes mais específicos para os subtipos levarão a avanços futuros. As expectativas, entretanto, sem dúvida diminuíram nos últimos anos.

Referências e leitura complementar

Aminoácidos excitatórios

- Beart, P. M., O'Shea, R. D. Transporters for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 150:5–17.
- Bräuner-Osborne, H., Egebjerg, J., Nielsen, E.Ø., Madsen, U., Krosgaard-Larsen, P. Ligands for glutamate receptors: design and therapeutic prospects. *J. Med. Chem.* 2000; 43:2609–2645.
- Bunch, L., Enrichsen, M. N., Jensen, A. A. Excitatory amino acid transporters as potential drug targets. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2009; 13:719–731.
- Collingridge, G. L., Olsen, R. W., Peters, J., Spedding, M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology.* 2009; 56:2–5.
- Corlew, R., Brasier, D. J., Feldman, D. E., Philpot, B. D. Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity. *Neuroscientist.* 2008; 14:609–625.
- Ferraguti, F., Shigemoto, R. Metabotropic glutamate receptors. *Cell Tissue Res.* 2006; 326:483–504.
- González-Maeso, J., Ang, R. L., Yuen, T., et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature.* 2008; 452:93–99.
- Goudet, C., Magnaghi, V., Landry, M., et al. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res. Rev.* 2009; 60:43–56.
- Harvey, R. J., Yee, B. K. Glycine transporters as novel therapeutic targets in schizophrenia, alcohol dependence and pain. *Nature Rev. Drug Discov.* 2013; 12:866–885.
- Jane, D. E., Lodge, D., Collingridge, G. L. Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential. *Neuropharmacology.* 2009; 56:90–113.
- Lynch, G. Glutamate-based therapeutic approaches: ampakines. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6:82–88.
- Monaghan, D. T., Irvine, M. W., Costa, B. M., Fang, G., Jane, D. E. Pharmacological modulation of NMDA receptor activity and the advent of negative and positive allosteric modulators. *Neurochem. Int.* 2012; 61:581–592. (*Relatório dos novos pontos alostéricos nos receptores de NMDA*)

Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G. L., et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 2011; 60:1017–1041. (Uma análise extensa dos desenvolvimentos científicos nessa área e a potencial importância no desenvolvimento de novos fármacos)

Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation and function. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62:405–496.

Watkins, J. C., Jane, D. E. The glutamate story. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147(Suppl. 1):S100–S108. (Uma história breve e envolvente escrita por um dos pioneiros da descoberta do glutamato como um transmissor do SNC)

Aminoácidos inibitórios

Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., Gassmann, M. Molecular structure and function of GABA_B receptors. *Physiol. Rev.* 2004; 84:835–867. (Artigo de revisão abrangente escrito pela equipe que clonou pela primeira vez o receptor do GABA_B e descobriu sua estrutura heterodimérica incomum)

Chebib, M. GABA_C receptor ion channels. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004; 31:800–804.

Dutertre, S., Becker, C. M., Betz, H. Inhibitory glycine receptors: an update. *J. Biol. Chem.* 2012; 287:40216–40223.

Eulenburg, V., Arnsen, W., Betz, H., Gomez, J. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. *Trends Biochem. Sci.* 2005; 30:325–333.

Farrant, M., Nusser, Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA_A receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6:215–229.

Lambert, J. J., Cooper, M. A., Simmons, R. D., Weir, C. J., Belelli, D. Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABA(A) receptors. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(Suppl. 1):S48–S58.

Olsen, R. W., Sieghart, W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid_A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. *Update. Pharmacol. Rev.* 2008; 60:243–260. (Relatório do subcomitê de nomenclatura IUPHAR que contém uma extensa discussão sobre os subtipos de receptores GABA_A, dependendo da sua composição de subunidades. Também contém recomendações sobre o fato de os receptores GABA_C serem considerados subtipos dos receptores GABA_A)

Wong, C. G.T., Gibson, K. M., Snead, O. C. From street to brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; 25:29–34. (Pequeno artigo de revisão)

Aspectos fisiológicos

Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. *Neuroscience: exploring the brain*, third ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. (Importante livro-texto de neurociência que discute em detalhes a potencialização em longo prazo dos mecanismos de memória)

Bliss, T. V., Cooke, S. F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (São Paulo)*. 2011; 66(Suppl. 1):3–17.

Kessels, H. W., Malinow, R. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron*. 2009; 61:340–350.

Khahk, B. S., Henderson, G. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000; 81:110–121. (Descreve como a ativação dos canais de cálcio dependentes de ligantes pode tanto aumentar quanto inibir a liberação do neurotransmissor)

Kullmann, D. M. The Mother of All Battles 20 years on: is LTP expressed pre- or postsynaptically? *J. Physiol.* 2012; 590:2213–2216.

Massey, P. V., Bashir, Z. I. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci.* 2007; 30:176–184.

²No passado, os receptores AMPA e de cainato eram frequentemente agrupados juntos, como receptores AMPA/cainato ou não NMDA; porém, atualmente, observa-se que cada um possui composições distintas de subunidades e não devem ser agrupados juntos.

³Um comitê internacional foi criado para pôr ordem nesse campo, porém, apesar da lógica de suas recomendações, a maneira como serão aceitas ainda deve ser observada ([Collingridge et al., 2009](#) e www.guidetopharmacology.org). Os cientistas podem empacar na sua própria maneira.

⁴As subunidades do receptor AMPA estão também sujeitas a outros tipos de variação, ou seja, uma emenda alternativa, originando as chamativamente denominadas variantes *flip* e *flop*, e editando o RNA em nível de aminoácido único, ambas contribuindo para dar diversidade funcional ainda maior a essa multifacetada família.

⁵No SNC, os canais iônicos pré-sinápticos dependentes de ligantes, como os receptores NMDA e cainato, assim como o receptor nicotínico e P2X ([Cap. 39](#)), controlam a liberação de neurotransmissor. Uma explicação sobre como esse controle pode tanto facilitar quanto inibir é oferecida por [Khahk & Henderson \(2000\)](#).

⁶Surpreendentemente, porque ela é o enantiômero “errado” para os aminoácidos dos organismos superiores. Apesar disso, os vertebrados possuem enzimas específicas e transportadores para esse D-aminoácido, que é abundante no cérebro.

⁷Propôs-se que os receptores mGlu possam formar heterodímeros com os receptores não mGlu, tal como o receptor 5-HT_{2A} ([Gonzalez-Maeso et al., 2008](#)).

⁸A síndrome do X-frágil é causada pela mutação de um único gene no cromossomo X. Afeta cerca de 1:4.000 crianças de ambos os sexos e provoca atraso mental, autismo e perturbações motoras.

⁹O comitê de nomenclatura da IUPHAR recomendou ([Olsen & Sieghart, 2008](#)) que os receptores anteriormente referidos como receptores “GABA_C”, porque são insensíveis à bicuculina, aos benzodiazepínicos e ao baclofeno, deveriam ser subtipos da família dos receptores GABA_A, uma vez que são canais pentaméricos Cl⁻ – canais permeáveis ligados por ligantes e que englobam conjuntos de subunidades ρ homoméricas e heteroméricas. A sua importância funcional tem vindo a ser gradualmente estudada ([Chebib, 2004](#)).

¹⁰Durante o desenvolvimento inicial do cérebro (no qual o GABA desempenha um papel importante), e também em algumas regiões do cérebro adulto, o GABA tem um efeito excitatório em vez de inibidor, porque a concentração intracelular de Cl⁻ está relativamente elevada, de forma que o potencial de equilíbrio é positivo em relação ao potencial de membrana.

Outros transmissores e moduladores

Considerações gerais

As principais “aminas” transmissoras no sistema nervoso central (SNC), especificamente norepinefrina, dopamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) e acetilcolina (ACh), são descritas neste capítulo, com breve revisão dos outros mediadores, incluindo histamina, melatonina e purinas. As monoaminas foram os primeiros transmissores do SNC a serem identificados, e durante os anos de 1960 uma combinação de neuroquímica e neurofarmacologia levou a muitas descobertas importantes sobre seus papéis e sobre a capacidade de esses fármacos influenciarem esses sistemas. As aminas mediadoras diferem dos transmissores aminoácidos, discutidos no [Capítulo 38](#), por estarem localizadas em pequenas populações de neurônios com corpos celulares no tronco cerebral e na parte basal do prosencéfalo, que se projetam difusamente, tanto rostralmente para áreas corticais e outras e, em alguns casos, caudalmente para a medula espinhal. Esses neurônios estão amplamente associados a comportamentos de nível elevado (p. ex., emoção, cognição e consciência), e não à excitação ou inibição sináptica localizada.¹ Mais recentemente, alguns mediadores químicos “atípicos”, como o óxido nítrico (NO; [Cap. 20](#)) e os endocanabinoides ([Cap. 19](#)), entraram em cena e são discutidos no final do capítulo. A outra classe importante de mediadores do SNC, os neuropeptídeos, está descrita no [Capítulo 18](#), e informações sobre neuropeptídeos específicos (p. ex., endorfinas, neurocininas e hipocretinas) aparecem nos capítulos finais desta seção.

¹São, se assim preferirem, vozes que nos fazem ficar alegres ou tristes, sonolentos ou alertas, cautelosos ou aventureiros, energéticos ou preguiçosos, embora não saibamos exatamente o porquê – muito semelhantes ao que se passa nas doenças mentais.

Introdução

Embora saibamos bastante sobre muitos mediadores diferentes, seus receptores cognatos e os mecanismos de sinalização em nível celular, quando descrevemos seus efeitos na função cerebral e no comportamento, caímos em termos relativamente crus – os psicofarmacologistas apertarão nossos pescoços por subestimarmos desse modo a sofisticação de suas medidas –, como “coordenação motora”, “alerta”, “comprometimento cognitivo” e “comportamento exploratório”. A distância entre esses

dois níveis de compreensão ainda frustra os melhores esforços em ligar a ação do fármaco no aspecto molecular e a ação do fármaco no aspecto terapêutico. Os enfoques atuais, como o uso de tecnologia com animal transgênico (Cap. 7) e técnicas não invasivas de imagem, estão ajudando a forjar paralelos, porém o caminho a trilhar ainda é longo.

Mais detalhes sobre o conteúdo deste capítulo podem ser encontrados em Nestler *et al.* (2008) e Iversen *et al.* (2009).

Norepinefrina

Os processos básicos responsáveis pela síntese, armazenamento e liberação da norepinefrina são os mesmos no SNC e na periferia (Cap. 14). No SNC, a inativação da norepinefrina liberada ocorre através da captura neuronal ou através do metabolismo, principalmente pela via da *monoamino-oxidase*, *aldeído redutase* e *catecol-O-metil transferase* mediada para 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol (MHPG) (Fig. 14.4).

Vias noradrenérgicas no SNC

Embora o papel transmissor da norepinefrina no cérebro já fosse suspeitado nos anos de 1950, a análise detalhada de sua distribuição neural só se tornou possível quando a técnica da fluorescência, baseada na formação de um derivado fluorescente das catecolaminas, quando os tecidos são expostos ao formaldeído, foi desenvolvida por Falck e Hillarp. Mapas detalhados da via dos neurônios noradrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos nos animais de laboratório foram produzidos e, mais tarde, confirmados nos cérebros humanos. Os corpos celulares dos neurônios adrenérgicos ocorrem em pequenos grupos na *ponte* e no *bulbo*, e eles enviam extensas ramificações de axônios para muitas outras partes do cérebro e da medula espinhal (Fig. 39.1). O grupo mais proeminente é o *locus coeruleus* (LC), localizado na ponte. Embora ele contenha apenas cerca de 10.000 neurônios nos seres humanos, os axônios, dispostos em um discreto *feixe prosencefálico medial*, originam muitos milhões de terminais nervosos noradrenérgicos em todo o córtex, hipocampo, tálamo, hipotálamo e cerebelo. Esses terminais nervosos não formam contatos sinápticos distintos, mas parecem liberar o transmissor de modo um pouco difuso. O LC também se projeta para a medula espinhal e está envolvido no controle descendente das vias da dor (Cap. 42).

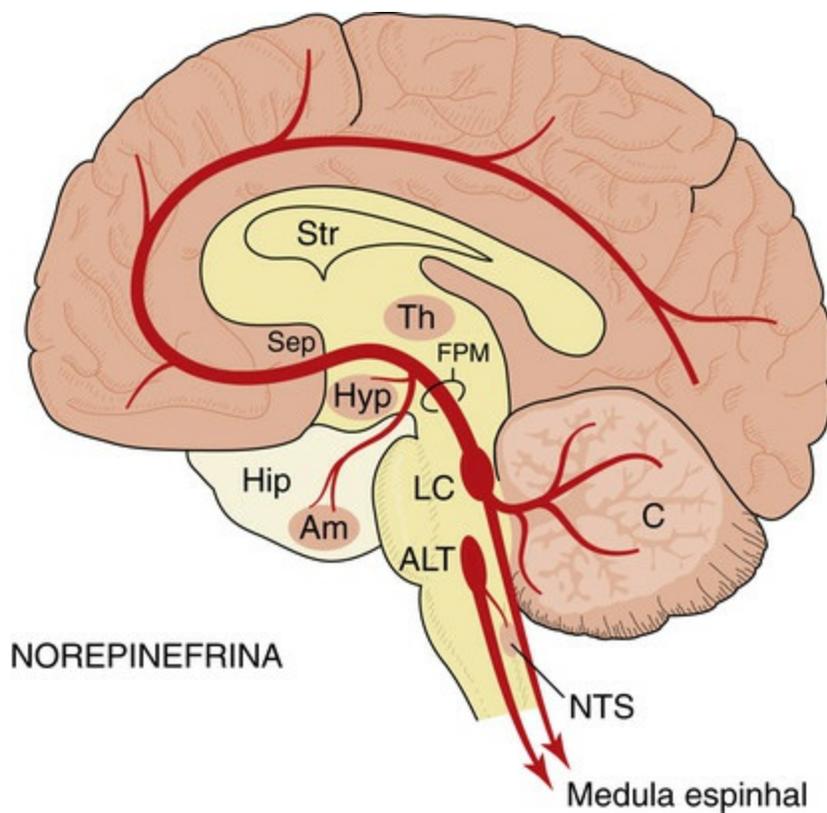


FIG. 39.1 Diagrama simplificado das vias da norepinefrina no cérebro.

A localização dos principais grupos de corpos celulares e dos tratos das fibras está em cor laranja. As áreas sombreadas mais claras mostram a localização dos terminais noradrenérgicos. Am, núcleo amigdalóide; C, cerebelo; Hip, hipocampo; Hyp, hipotálamo; LC, *locus coeruleus*; ALT, área lateral tegmental, parte da formação reticular; FPM, feixe prosencefálico medial; NTS, núcleo do trato solitário (núcleo sensitivo do vago); FR, formação reticular do tronco cerebral; Sep, septo; Str, corpo estriado; Th, tálamo.

Outros neurônios noradrenérgicos situam-se próximos ao LC, na ponte e no bulbo, e projetam-se para a amígdala, o hipotálamo, o hipocampo e para outras partes do prosencéfalo, bem como para a medula espinhal. Um grupo menor de neurônios adrenérgicos, que libera epinefrina em vez de norepinefrina, situa-se mais ventralmente no tronco cerebral. Essas células contêm feniletanolamina *N*-metil transferase, a enzima que converte a norepinefrina em epinefrina (Cap. 14), e projetam-se, principalmente, para a ponte, o bulbo e o hipotálamo. Sabe-se muito pouco sobre elas, porém acredita-se que sejam importantes para o controle cardiovascular.

Aspectos funcionais

Com exceção do receptor β_3 -adrenérgico, todos os receptores adrenérgicos (α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 e β_2) são expressos no SNC (Bylund, 2007). São receptores acoplados à proteína G que interagem com uma variedade de mecanismos efetores (Tabela 14.1). O papel dos receptores α_1 -adrenérgicos no SNC é pouco conhecido. Encontram-se amplamente distribuídos, localizados tanto nos neurônios pós-sinápticos quanto nas células da glia, e podem estar envolvidos no controle motor, na cognição e no medo. Os receptores α_2 -adrenérgicos estão localizados nos neurônios noradrenérgicos (nas regiões somatodendríticas e terminais nervosos, onde funcionam como autorreceptores

inibitórios), assim como nos neurônios não noradrenérgicos pós-sinápticos. Estão envolvidos no controle da pressão sanguínea (ver adiante), sedação (agonistas α_2 como a **medetomidina** são utilizados como anestésicos na prática veterinária) e analgesia. Os receptores β_1 são encontrados no córtex, estriado e hipocampo, enquanto os receptores β_2 são amplamente encontrados no cerebelo. Foram implicados nos efeitos em longo prazo dos fármacos antidepressivos, porém ainda não se sabe como (Cap. 47).

Pesquisas sobre o antagonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, **idazoxano**, levaram à identificação de outros possíveis “receptores da imidazolina” (Head & Mayorov, 2006). Esses são o receptor I_1 , que desempenha um papel no controle central da pressão sanguínea (Cap. 22); o receptor I_2 , um ponto alostérico para a ligação da monoaminoxidase; e o receptor I_3 , presente no pâncreas com papel sobre a regulação da secreção de insulina.

Alerta e humor

A atenção foi focalizada, principalmente, no LC, que é a fonte da maior parte da norepinefrina liberada no cérebro, e de onde a atividade neuronal pode ser medida com eletrodos implantados. Os neurônios do LC estão silentes durante o sono, e sua atividade aumenta com o alerta comportamental. Os estímulos “para despertar”, de tipo não familiar ou ameaçador, excitam esses neurônios muito mais efetivamente que os estímulos usuais. Os fármacos semelhantes à anfetamina, que liberam catecolaminas no cérebro, aumentam o despertar, o alerta e a atividade exploratória (embora, nesse caso, os disparos dos neurônios do LC sejam, de fato, reduzidos pelos mecanismos de retroalimentação; ver Cap. 48).

Há relação íntima entre o humor e os estados de alerta; os indivíduos deprimidos são usualmente letárgicos e não respondem a estímulos externos. A hipótese das catecolaminas para a depressão (Cap. 47) sugeria que ela resulta de deficiência funcional da norepinefrina em certas partes do cérebro, enquanto a mania resulta do excesso. Isso permanece controverso, e achados posteriores sugerem que a 5-HT pode ser mais importante que a norepinefrina em relação ao humor.

Regulação da pressão sanguínea

O papel, tanto central quanto periférico, das sinapses noradrenérgicas no controle da pressão sanguínea é mostrado pela ação dos fármacos hipotensivos, tais como a **clonidina** e a **metildopa** (Caps. 14 e 22), que diminuem a descarga dos nervos simpáticos emergentes do SNC. Eles causam hipotensão, quando injetados localmente no bulbo ou no quarto ventrículo, em quantidades muito menores que as necessárias, quando os fármacos são administrados sistemicamente. A norepinefrina e outros agonistas dos α_2 -adrenoceptores apresentam o mesmo efeito, quando injetados localmente. As sinapses noradrenérgicas no bulbo provavelmente formam parte da via reflexa barorreceptora, porque a estimulação ou o antagonismo dos α_2 -adrenoceptores, nessa parte do cérebro, têm efeito poderoso na atividade dos reflexos barorreceptores.

As fibras noradrenérgicas ascendentes direcionam-se para o hipotálamo; e as fibras

descendentes, para a região do corno lateral da medula espinhal, atuando para aumentar a descarga simpática na periferia. Sugeriu-se que esses neurônios reguladores podem liberar epinefrina, em vez de norepinefrina, como inibidora da feniletanolamina *N*-metil transferase, a enzima que converte a norepinefrina em epinefrina, que interfere no reflexo barorreceptor.

A **moxonidina**, descrita como agonista do receptor I_1 com menor atividade sobre os receptores α_2 -adrenérgicos, atua centralmente para reduzir a atividade simpática periférica, diminuindo, portanto, a resistência vascular periférica.

Dopamina

A dopamina é particularmente importante para a neurofarmacologia, porque está envolvida em várias alterações comuns da função cerebral, notadamente a doença de Parkinson, a esquizofrenia e o distúrbio do déficit de atenção, bem como na dependência de fármacos e em certas alterações endócrinas. Muitos dos fármacos usados clinicamente para tratar essas situações atuam influenciando a transmissão da dopamina.

A distribuição da dopamina no cérebro é mais restrita que a da norepinefrina. A dopamina é mais abundante no *corpus striatum* (corpo estriado), uma parte do sistema motor extrapiramidal envolvida na coordenação dos movimentos (Cap. 40), e elevadas concentrações também ocorrem em certas partes do córtex frontal, do sistema límbico e do hipotálamo (onde sua liberação no suprimento sanguíneo hipofisário inibe a secreção de prolactina; Cap. 33).

A síntese de dopamina segue a mesma rota que a da norepinefrina (Fig. 14.2), especificamente a conversão de tirosina para dopa (o passo limitador da velocidade), seguida de descarboxilação para formar dopamina. Os neurônios dopaminérgicos não possuem a dopamina β -hidroxilase e, assim, não convertem dopamina em norepinefrina.

A dopamina é amplamente capturada, após sua liberação dos terminais nervosos, por um transportador específico para a dopamina, pertencente à grande família dos transportadores de monoaminas (Cap. 14). Ela é metabolizada pela monoamino-oxidase e pela catecol-*O*-metiltransferase (Fig. 39.2), sendo os principais produtos o *ácido di-hidroxifenilacético* (ADHFA) e o *ácido homovanílico* (AHV), o derivado metoxi do ADHFA. O conteúdo de AHV do cérebro é frequentemente usado em experimentos com animais como índice de renovação da dopamina. Os fármacos que causam liberação de dopamina aumentam o AHV, geralmente sem alterar a concentração de dopamina. O ADHFA e o AHV e seus conjugados sulfatados são eliminados na urina, o que fornece um índice da liberação de dopamina nos seres humanos.



Norepinefrina no SNC

- Os mecanismos para síntese, armazenamento, liberação e recaptção da norepinefrina no sistema nervoso central (SNC) são essencialmente os mesmos da periferia, bem como o são os receptores (Cap. 14).

- Os corpos celulares noradrenérgicos direcionam-se, em grupos discretos, principalmente para a ponte e o bulbo, sendo o *locus coeruleus* um desses importantes grupos celulares.
- As vias noradrenérgicas, que se dirigem, principalmente, para o feixe prosencefálico medial e os tratos medulares descendentes, terminam difusamente no córtex, no hipocampo, no hipotálamo, no cerebelo e na medula espinhal.
- As ações da norepinefrina são mediadas através dos receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 .
- Acredita-se que a transmissão noradrenérgica seja importante:
 - no sistema “de alerta”, controlando o despertar e o alerta;
 - na regulação da pressão sanguínea;
 - no controle do humor (a deficiência funcional contribui para a depressão).
- Os fármacos psicotrópicos que atuam parcial ou principalmente na transmissão noradrenérgica no SNC incluem antidepressivos, **cocaína** e **anfetamina**. Alguns fármacos anti-hipertensivos (p. ex., **clonidina**, **metildopa**) agem, principalmente, na transmissão noradrenérgica no SNC.

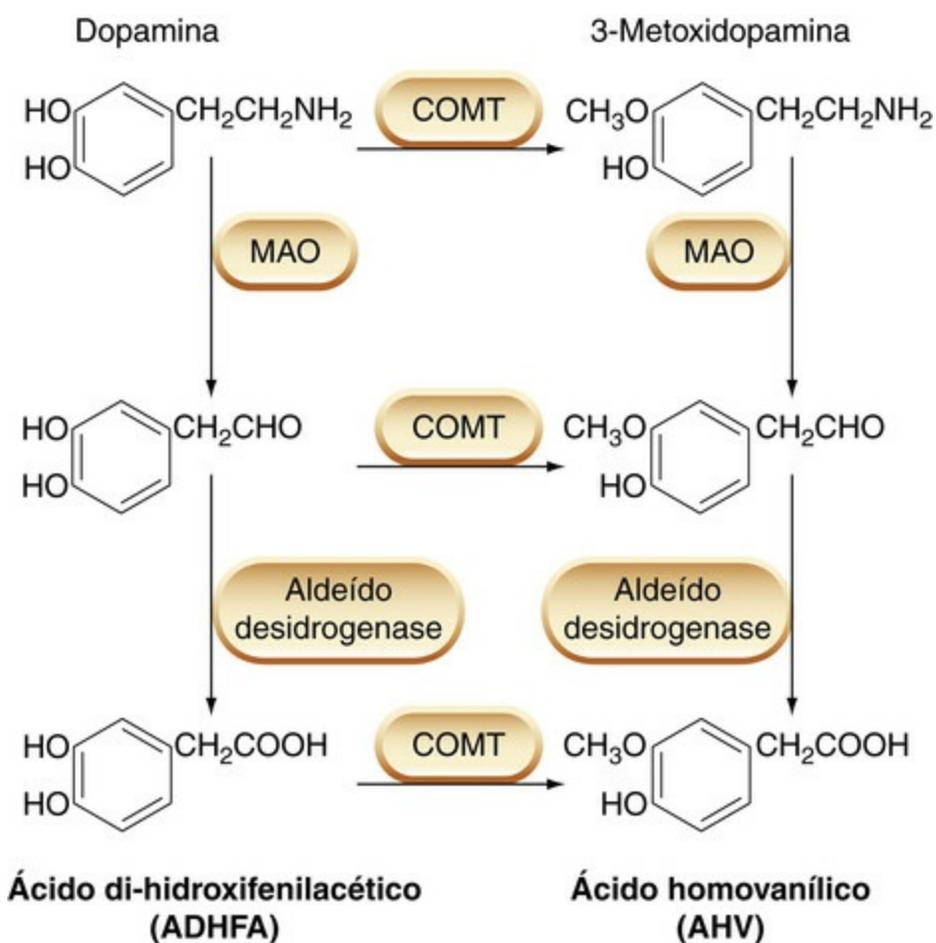


FIG. 39.2 Principais vias para o metabolismo da dopamina no cérebro. COMT, catecol-O-metil-transferase; MAO, monoamino-oxidase.

A **6-hidroxidopamina**, que destrói seletivamente os terminais nervosos dopaminérgicos, é usada comumente como ferramenta de pesquisa. Ela é captada pelo transportador de dopamina e convertida em um metabólito reativo que provoca citotoxicidade oxidativa.

Vias dopaminérgicas no SNC

Há quatro vias dopaminérgicas principais no cérebro (Fig. 39.3):

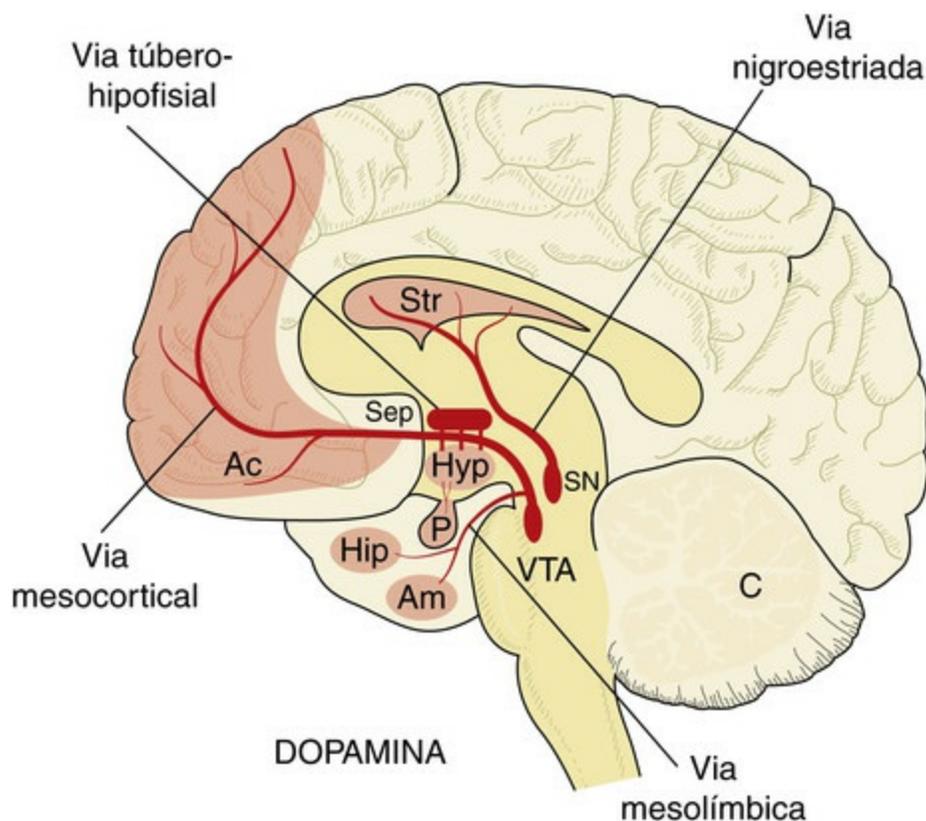


FIG. 39.3 Diagrama simplificado das vias da dopamina no cérebro, desenhado como na Figura 39.1. A hipófise (H) é vista, inervada por fibras dopaminérgicas do hipotálamo. Ac, *nucleus accumbens*; SN, substância negra; FPL, feixe prosencefálico lateral; as outras abreviações são as da Figura 39.1.

1. A **via nigroestriada**, que responde por cerca de 75% da dopamina no cérebro e consiste em grande parte em corpos celulares na substância negra, cujos axônios terminam no corpo estriado. Essas fibras dirigem-se para o feixe prosencefálico medial, juntamente com outras fibras contendo monoaminas. A abundância de neurônios que contêm dopamina no estriado humano pode ser vista na imagem mostrada na Figura 39.4, obtida injetando-se um derivado da dopa, com flúor radiativo, e mapeando-se a radiatividade 3 horas mais tarde, através da cintilografia tomográfica por emissão de pósitrons.

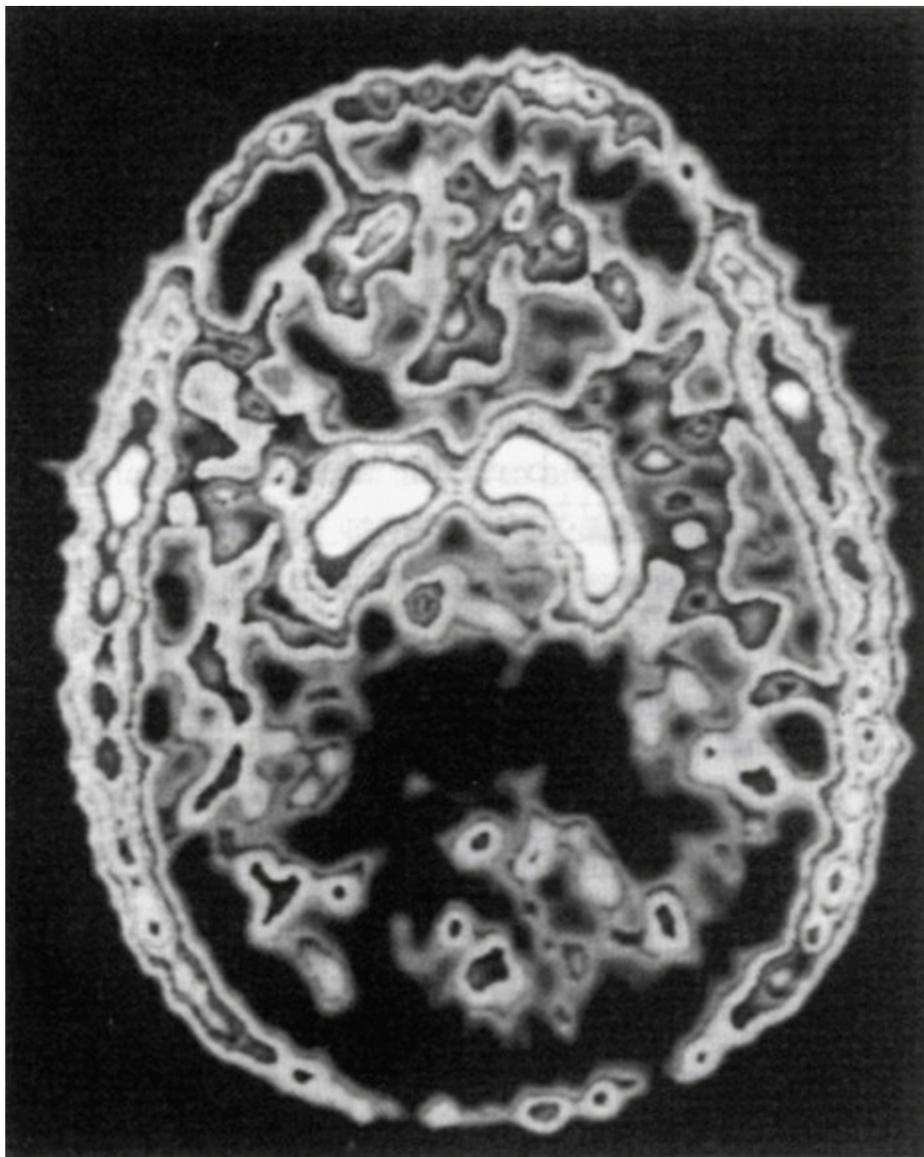


FIG. 39.4 Dopamina nos núcleos da base de um ser humano.

O indivíduo foi injetado com 5-fluoro-dopa marcada com ^{18}F , um isótopo emissor de pósitrons, localizado 3 horas mais tarde pela técnica da tomografia por emissão de pósitrons. O isótopo é acumulado (áreas brancas) pelo sistema de captação da dopa dos neurônios dos núcleos da base e, em menor extensão, no córtex frontal. Ele é visto também no couro cabeludo e nos músculos temporais. (De Garnett ES, Firnau G, Nahmias C 1983 Nature 305, 137–138.)

2. As **vias mesolímbicas**, cujos corpos celulares dirigem-se para a área tegmental ventral (VTA, do inglês, *ventral tegmental area*), adjacente à substância negra, no mesencéfalo e cujas fibras projetam-se por intermédio do feixe prosencefálico medial, para partes do sistema límbico, especialmente o *nucleus accumbens* e o *núcleo amigdalóide*.
3. As **vias mesocorticais**, cujos corpos celulares também se encontram na VTA e que se projetam através do feixe prosencefálico medial para o córtex frontal.
4. O sistema **túbulo-hipofisário** (ou **tuberofundibular**) é um grupo de neurônios curtos que se dirigem da parte ventral do hipotálamo para a eminência mediana e para a hipófise, cujas secreções ele regula.

Há também neurônios dopaminérgicos em outras regiões do cérebro e na retina. Para uma descrição mais completa, ver [Björklund & Dunnett \(2007\)](#). As funções desses sistemas são discutidas adiante.

Receptores de dopamina

Inicialmente, dois tipos de receptores, D_1 e D_2 , foram detectados em bases farmacológicas e bioquímicas. A clonagem do gene revelou outros subgrupos, D_1 a D_5 . A família D_1 original agora inclui D_1 e D_5 , enquanto a família D_2 consiste em D_2 , D_3 e D_4 ([Tabela 39.1](#)). Outras variantes de replicações, levando a formas longas e curtas de D_2 , e polimorfismos genéticos, particularmente de D_4 , foram identificados posteriormente.

Tabela 39.1**Receptores da dopamina**

		Tipo D ₁		Tipo D ₂		
Papel funcional		D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Distribuição						
Córtex	Alerta, humor	+++	-	++	-	+
Sistema límbico	Emoção, comportamento estereotípico	+++	+	++	+	+
Estriado	Secreção de prolactina	+++	+	++	+	+
Partes ventral do hipotálamo e anterior da hipófise	Secreção de prolactina	-	-	++	+	-
Agonistas						
Dopamina		+ (Baixa potência)		+ (Elevada potência)		
Apomorfina		AP (Baixa potência)		+ (Elevada potência)		
Bromocriptina		AP (Baixa potência)		+ (Elevada potência)		
Quimpírol		Inativo		Ativo		
Antagonistas						
Clorpromazina		++	++	++	++	++
Haloperidol		++	+	+++	++	+++
Espiperona		++	+	+++	+++	+++
Sulpirida		-	-	++	++	+
Clozapina		+	+	+	+	++
Ariprazol		-	-	+++ (AP)	-	++
Racloprida		-	-	+++	++	+
Transdução do sinal		Acoplamento à G _s – ativa a adenilil ciclase		Acoplamento à G _i /G _o – inibe a adenilil ciclase, ativa os canais de K ⁺ , inibe os canais de Ca ²⁺ , pode também ativar a fosfolipase C		
Efeito		Principalmente inibição pós-sináptica		Inibição pré e pós-sináptica Estimulação/inibição da liberação do hormônio		

AP, agonista parcial.

Informação apoiada na base de dados Guia para a farmacologia da IUPHAR/BPS (www.guidetopharmacology.org)

▼ Todos pertencem aos receptores transmembranares acoplados à proteína G descritos no [Capítulo 3](#). Os receptores D₁ e D₅ ligam-se através da G_s e estimulam a adenilato ciclase e a ativação da proteína quinase A (PKA). A PKA atua como intermediário de muitos dos efeitos dos receptores D₁ e D₅ através da fosforilação de

uma grande variedade de proteínas, incluindo os canais de sódio, potássio e cálcio ativados por voltagem, bem como os receptores GABA e os receptores ionotrópicos de glutamato. Os receptores D_2 , D_3 e D_4 ligam-se através da G_i/G_o e ativam os canais de potássio, bem como inibem os canais de cálcio e a adenilato ciclase. Além disso, também podem alterar outras cascatas de segundos mensageiros celulares (Cap. 3). Um composto interessante na via de transdução de sinal da dopamina é a proteína DARPP-32 (32-kDa dopamina- e fosfoproteína dependente de AMPc, também conhecida por proteína fosfatase 1 reguladora da subunidade 1B; ver Girault & Greengard, 2004), que apresenta valores elevados nos neurônios sensíveis à dopamina. Quando o AMPc é aumentado pela ativação dos receptores D_1 , ativando a proteína quinase A, a DARPP-32 é fosforilada (Fig. 39.5). A DARPP-32 fosforilada age como inibidor da proteína fosfatase-1, atuando, assim, em concerto com as proteínas quinases e favorecendo a fosforilação proteica – efetivamente um mecanismo amplificador. Em geral, a ativação dos receptores D_2 se opõe aos efeitos da ativação do receptor D_1 .

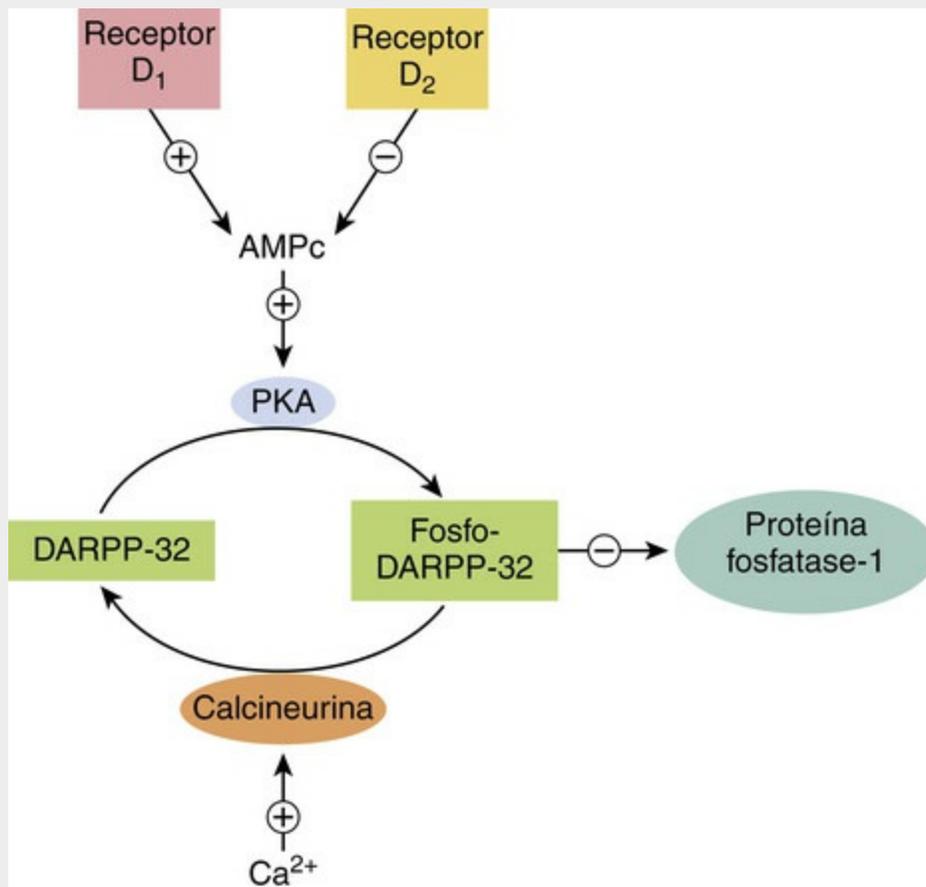


FIG. 39.5 Papel da fosfoproteína específica neuronal DARPP-32 na sinalização pelos receptores de dopamina (ver texto). PKA, proteína quinase A.

Os receptores de dopamina são expressos no cérebro em áreas distintas, porém superpostas. Os receptores D_1 são os mais abundantes e os mais generalizados nas áreas que recebem inervação dopaminérgica (especificamente, o estriado, o sistema límbico, o

tálamo e o hipotálamo; Fig. 39.3), assim como os receptores D_2 , que também ocorrem na hipófise. Os receptores D_2 são encontrados não somente nos neurônios dopaminérgicos (corpos celulares, dendritos e terminações nervosas), onde funcionam como autorreceptores inibitórios, mas também nos neurônios não dopaminérgicos (De Mei *et al.*, 2009). Os receptores D_3 ocorrem no sistema límbico, porém não no estriado. O receptor D_4 é expressado de maneira muito mais fraca, principalmente no córtex e no sistema límbico.

A dopamina, como muitos outros transmissores e moduladores, age tanto pré quanto pós-sinápticamente. Os receptores pré-sinápticos D_2 atuam como autorreceptores nos neurônios dopaminérgicos, por exemplo, aqueles no estriado e no sistema límbico, onde eles agem para inibir a síntese e a liberação de dopamina. Os antagonistas da dopamina, bloqueando esses receptores, aumentam a síntese e a liberação de dopamina e causam acúmulo de metabólitos da dopamina nessas partes do cérebro. Eles também causam aumento na taxa de disparos dos neurônios dopaminérgicos, provavelmente pelo bloqueio de retroalimentação no nível somatodendrítico, pela dopamina liberada localmente. Os receptores inibitórios D_2 também se situam nos terminais nervosos glutamatérgicos, GABAérgicos e colinérgicos.

Os receptores de dopamina também medeiam vários efeitos na periferia (mediados pelos receptores D_1), notavelmente a vasodilatação renal e o aumento da contratilidade miocárdica (a própria dopamina tem sido usada clinicamente no tratamento do choque circulatório; ver Cap. 22).

Aspectos funcionais

As funções das vias dopaminérgicas dividem-se de forma ampla em:

- controle motor (sistema nigroestriado);
- efeitos comportamentais (sistemas mesolímbico e mesocortical);
- controle endócrino (sistema túbero-hipofisário).

Dopamina e sistemas motores

Ungerstedt mostrou, em 1968, que a ablação bilateral da substância negra nos ratos, que destrói os neurônios nigroestriados, causa catalepsia profunda, com os animais tornando-se tão inativos que morrem de inanição, a menos que alimentados artificialmente. A doença de Parkinson (Cap. 40) é um distúrbio do controle motor associado à deficiência de dopamina na via nigroestriada.

No tratamento de distúrbios do SNC, em geral, deseja-se que determinado tipo de receptor seja ativado ou inibido em alguma parte do cérebro, mas o problema é que os fármacos raramente são seletivos por regiões e irão afetar um determinado tipo de receptor por todo o cérebro. Por exemplo, muitos fármacos antipsicóticos (Cap. 46) são antagonistas dos receptores D_2 , e exercem efeito benéfico ao bloquearem os receptores D_2 na via mesolímbica. No entanto, sua propriedade de antagonistas do receptor D_2 também causa seu maior efeito adverso, que é promover alterações do movimento, ao

bloquear simultaneamente os receptores D_2 na via nigroestriada.

Efeitos comportamentais

A administração de **anfetamina** aos ratos, que libera tanto a dopamina quanto a norepinefrina, provoca interrupção no comportamento normal do “rato” (exploração e experimentação) e o aparecimento de comportamento “estereotipado” repetido (levantar-se, roer etc.), sem relação com estímulo externo. Essas alterações motoras induzidas pela anfetamina nos ratos, provavelmente, refletem hiperatividade no sistema dopaminérgico nigroestriado e são antagonizadas pelos antagonistas da dopamina e pela destruição dos corpos celulares que contêm dopamina no mesencéfalo, porém não pelos fármacos que inibem o sistema noradrenérgico.

A **anfetamina** e a **cocaína** (que agem inibindo o transportador de dopamina), assim como outros fármacos de abuso ([Cap. 49](#)), ativam vias de “recompensa” dopaminérgicas mesolímbicas para produzir sensação de euforia em seres humanos. O principal receptor envolvido parece ser o D_1 , e o rato transgênico sem receptores D_1 comporta-se como se estivesse geralmente desmotivado, com redução na ingestão de alimento e insensibilidade à anfetamina e à cocaína.

Função neuroendócrina

A via dopaminérgica túbero-hipofisária ([Fig. 39.3](#)) está envolvida no controle da secreção de prolactina. O hipotálamo secreta vários mediadores (na maioria pequenos peptídeos; ver [Cap. 33](#)), que controlam a secreção de diferentes hormônios pela hipófise. Um desses mediadores, que tem efeito inibidor na liberação de prolactina, é a dopamina. Esse sistema é de importância clínica. Muitos fármacos antipsicóticos ([Cap. 46](#)), pelo bloqueio dos receptores D_2 , aumentam a secreção de prolactina e podem causar o desenvolvimento das mamas e lactação, até mesmo no sexo masculino. A **bromocriptina**, um agonista do receptor de dopamina derivado do *ergot*, é clinicamente usada para suprimir a secreção de prolactina pelos tumores hipofisários.

A produção do hormônio do crescimento é aumentada, nos indivíduos normais, pela dopamina, porém a bromocriptina, paradoxalmente, inibe a secreção excessiva responsável pela acromegalia (provavelmente porque dessensibiliza os receptores de dopamina, em contraste com a liberação de dopamina, que é pulsátil) e tem efeito terapêutico útil, desde que seja administrada antes que o crescimento excessivo tenha ocorrido. Hoje ela é utilizada raramente, pois os outros agentes são mais efetivos ([Cap. 33](#)). A bromocriptina e outros antagonistas da dopamina, como a **cabergolina**, aumentam a libido e o desempenho sexual.

Vômitos

As evidências farmacológicas sugerem fortemente que os neurônios dopaminérgicos têm papel na produção da náusea e do vômito. Assim, quase todos os agonistas do receptor de dopamina (p. ex., bromocriptina) e outros fármacos que aumentam a liberação de dopamina no cérebro (p. ex., **levodopa**; [Cap. 40](#)) causam náuseas e vômitos como efeito

adverso, enquanto muitos antagonistas da dopamina (p. ex., fenotiazinas, **metoclopramida**; [Cap. 30](#)) possuem atividade antiemética. Os receptores D_2 ocorrem na área do bulbo (quimiorreceptores da zona de gatilho), associada ao desencadeamento do vômito ([Cap. 30](#)), e presume-se que mediem esse efeito.

5-Hidroxitriptamina

A ocorrência e a função da 5-HT (serotonina) na periferia são descritas no [Capítulo 15](#). O interesse na 5-HT como possível transmissor no SNC data de 1953, quando Gaddum descobriu que a **dietilamida do ácido lisérgico** (LSD), fármaco conhecido como poderoso alucinógeno ([Cap. 48](#)), agia como antagonista da 5-HT nos tecidos periféricos, e sugeriu que seus efeitos centrais poderiam também estar relacionados com essa ação. A presença de 5-HT no cérebro foi demonstrada alguns anos mais tarde. Ainda que a 5-HT no cérebro responda por apenas 1% do conteúdo corporal total, a 5-HT é importante transmissor no SNC ([Iversen et al., 2009](#); [Muller & Jacobs, 2009](#)). A 5-HT está envolvida em diferentes processos fisiológicos, incluindo sono, apetite, termorregulação e percepção da dor, assim como em alterações como cefaleia, depressão, mania, ansiedade, transtornos obsessivos compulsivos, esquizofrenia, autismo e abuso de fármacos.



Dopamina no SNC

- A dopamina é um neurotransmissor, bem como um precursor da norepinefrina. Ela é degradada de modo similar à norepinefrina, originando, principalmente, o ácido dihidroxifenilacético e o ácido homovanílico, que são eliminados na urina.
 - Há quatro principais vias dopaminérgicas:
 - via nigroestriada, importante no controle motor;
 - vias mesolímbicas, projetando-se de um grupo de células no mesencéfalo para partes do sistema límbico, especialmente o *nucleus accumbens*, envolvidas na emoção e no sistema de recompensa induzida pelos fármacos;
 - via mesocortical, sai do mesencéfalo para o córtex, envolvida na emoção;
 - neurônios túbero-hipofisários que se projetam do hipotálamo para a hipófise, cuja secreção regulam.
- Há cinco subtipos de receptores de dopamina. Os receptores D_1 e D_5 estão ligados ao estímulo da adenilil ciclase. Os receptores D_2 , D_3 e D_4 estão ligados à ativação dos canais de K^+ e à inibição dos canais de Ca^{2+} e também à inibição da adenilil ciclase.
- Os receptores da D_2 podem estar implicados nos sintomas positivos; e os receptores D_1 , nos sintomas negativos na esquizofrenia.
- A doença de Parkinson está associada à deficiência dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados.
- A liberação de hormônios pela adeno-hipófise é regulada pela dopamina, especialmente a liberação de prolactina (inibida) e a liberação do hormônio do crescimento (estimulada).
- A dopamina age na zona de gatilho quimiorreceptora, causando náuseas e vômitos.

Na sua formação, armazenamento e liberação, a 5-HT assemelha-se à norepinefrina. Seu precursor é o triptofano, um aminoácido derivado da proteína dietética, cujo conteúdo plasmático varia consideravelmente, de acordo com a ingestão de alimento e do momento do dia. A 5-HT não atravessa a barreira hematoencefálica e é sintetizada no SNC. O triptofano é ativamente captado pelos neurônios, convertido a 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase (Fig. 15.1) e, em seguida, descarboxilado por uma descarboxilase inespecífica dos aminoácidos a 5-HT. A triptofano hidroxilase pode ser seletiva e irreversivelmente inibida pela *p*-clorofenilalanina (PCPA). Acredita-se que a disponibilidade do triptofano e a atividade da triptofano hidroxilase são os principais fatores na regulação da síntese de 5-HT. A descarboxilase é muito semelhante, se não idêntica, à dopa descarboxilase e não tem função na regulação da síntese de 5-HT. Em seguida à liberação, a 5-HT é, na maior parte, recuperada pela captação neuronal, através de um transportador específico (Cap. 3) semelhante, porém não idêntico, àquele que carrega a norepinefrina e a dopamina. A captura de 5-HT é inibida especificamente por *inibidores seletivos de captura da serotonina* (SSRIs, do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*), como a **fluoxetina**, e por muitos dos fármacos que inibem a captação de catecolaminas (p. ex., *antidepressivos tricíclicos*). Os SSRIs (Caps. 44 e 47) constituem um grupo importante de fármacos antidepressivos e ansiolíticos. A 5-HT é degradada quase inteiramente pela monoamino-oxidase (Fig. 15.1), que a converte a 5-hidroxiindolacetaldeído, cuja maior parte é desidrogenada para formar o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que é eliminado na urina.

Vias da 5-HT no SNC

A distribuição dos neurônios contendo 5-HT (Fig. 39.6) assemelha-se à dos neurônios noradrenérgicos. Os corpos celulares estão agrupados na ponte e na parte superior do bulbo, próximos à linha média (rafe), e são frequentemente referidos como núcleos da rafe. Os núcleos situados rostralmente se projetam, por intermédio do feixe prosencefálico medial, para muitas partes do córtex, hipocampo, núcleos da base, sistema límbico e hipotálamo. As células situadas caudalmente se projetam para o cerebelo, bulbo e medula espinhal.

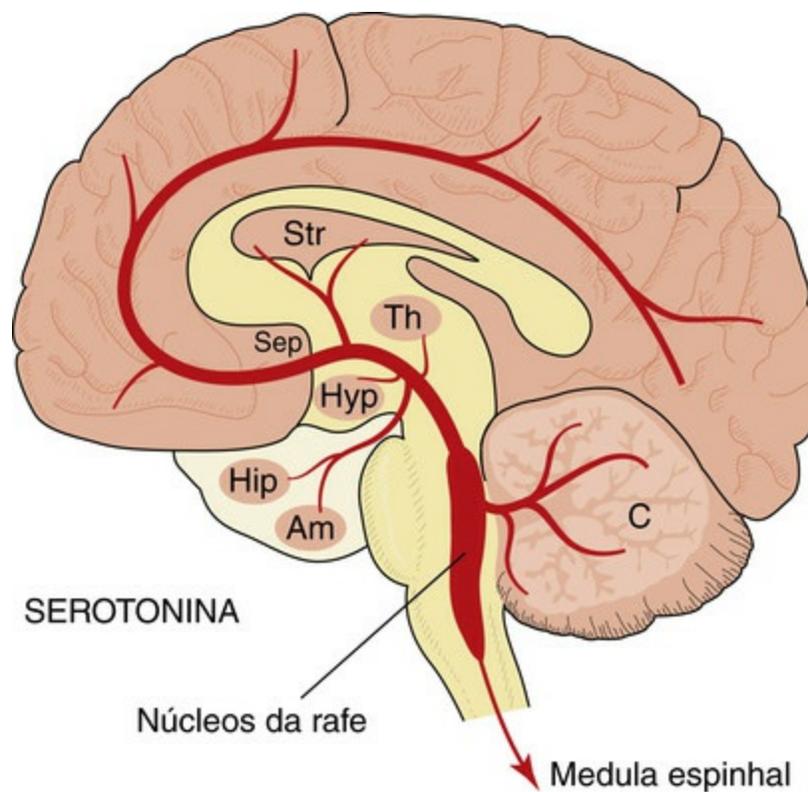


FIG. 39.6 Diagrama simplificado das vias da 5-hidroxitriptamina no cérebro, desenhado como na Figura 39.1. As abreviações são as mesmas da Figura 39.1.

Receptores 5-HT no SNC

Os principais tipos de receptores 5-HT são mostrados na Tabela 15.1. Todos são receptores acoplados à proteína G, exceto o 5-HT₃, que é um canal de cátion operado por ligante (ver adiante). Todos estão expressos no SNC, e seus papéis funcionais foram extensamente analisados. Com aproximadamente 14 subtipos identificados, além de numerosas variantes por processamento e grande número de ferramentas farmacológicas de especificidade relativamente baixa, apontar funções precisas para os receptores 5-HT não é simples. Relatos detalhados do estado atual do nosso conhecimento são feitos por Filip & Bader (2009).

Certas generalizações podem ser feitas:

- Os receptores 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F})² possuem efeitos predominantemente inibitórios. Os receptores 5-HT_{1A} são expressos como autorreceptores somatodendríticos pelos neurônios 5-HT nos núcleos da rafe, e seu efeito inibitório tende a limitar a velocidade de disparo dessas células. Eles também estão amplamente distribuídos no sistema límbico, e acredita-se que sejam o alvo principal dos fármacos usados para tratar a ansiedade e a depressão (Caps. 44 e 47). Os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} são encontrados, principalmente, como receptores inibitórios pré-sinápticos nas terminações contendo 5-HT e em outras terminações nervosas nos núcleos da base e no córtex. Agonistas que agem nos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, tal como o **sumatriptano**, são usados para tratar a enxaqueca (Cap. 15).
- Os receptores 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}) são abundantes no córtex e no sistema

límbico, no qual estão localizados nos pontos pré e pós-sinápticos. Eles podem exercer efeitos excitatórios e inibitórios ao aumentar a liberação de glutamato e GABA. Acredita-se que sejam o alvo de alguns antidepressivos (Cap. 47) e fármacos antipsicóticos (Cap. 46), bem como vários fármacos alucinógenos (Cap. 48). A **lorcaserina**, um agonista da 5-HT_{2C}, é um fármaco contra a obesidade (Cap. 32). O uso dos antagonistas do receptor 5-HT₂, tais como a **metissergida** no tratamento da enxaqueca, é discutido no [Capítulo 15](#).

- Os receptores 5-HT₃ são canais de cátion pentaméricos ativados por ligantes que podem ser tanto complexos homoméricos quanto heteroméricos de diferentes subunidades do receptor 5-HT₃ (Peters *et al.*, 2005). Enquanto as subunidades 5-HT_{3A} e 5-HT_{3B} são as mais extensivamente estudadas, os papéis das outras subunidades permanecem sem investigação (Jensen *et al.*, 2008). No cérebro, os receptores 5-HT₃ são encontrados na *area postrema* (região do bulbo envolvida com os vômitos; ver Cap. 30) e em outras partes do tronco cerebral, estendendo-se até o corno dorsal da medula espinhal. Eles também estão presentes em certas partes do córtex, bem como no sistema nervoso periférico. Eles são receptores ionotrópicos excitatórios, e antagonistas específicos (p. ex., **granisetron** e **ondansetron**; ver Caps. 15 e 30) são usados para tratar náuseas e vômitos.
- Os receptores 5-HT₄ são importantes no trato gastrointestinal (Caps. 15 e 30) e também são expressos no cérebro, particularmente no sistema límbico, gânglios basais, hipocampo e substância negra. Estão localizados tanto nos pontos pré quanto nos pós-sinápticos. Eles exercem efeito facilitador pré-sináptico, particularmente na liberação de ACh, reforçando, assim, o desempenho cognitivo (Cap. 40). A ativação dos receptores 5-HT₄ medulares se opõe às ações depressivas respiratórias dos opioides (Cap. 42).
- Existem dois receptores 5-HT₅, 5-HT_{5A} e 5-HT_{5B}. No ser humano só o 5-HT_{5A} é funcional. Os antagonistas podem ter atividade ansiolítica, antidepressiva e antipsicótica.
- Os receptores 5-HT₆ atuam principalmente no SNC, em particular, no hipocampo, no córtex e sistema límbico. O bloqueio dos receptores 5-HT₆ aumenta o glutamato e a liberação de ACh, e os antagonistas 5-HT₆ são considerados fármacos potenciais para a melhoria do desempenho cognitivo ou no alívio de sintomas de esquizofrenia.
- Os receptores 5-HT₇ ocorrem no hipocampo, no córtex, na amígdala, no tálamo e no hipotálamo. São encontrados no soma e nos terminais dos axônios dos neurônios GABAérgicos. Eles também são expressos nos vasos sanguíneos e no trato gastrointestinal. As funções prováveis no SNC incluem a termorregulação e a regulação endócrina, bem como se suspeita de seu envolvimento no humor, na função cognitiva e no sono. Antagonistas seletivos estão sendo desenvolvidos para uso clínico, com várias indicações potenciais.

Aspectos funcionais

A localização precisa dos neurônios 5-HT no tronco cerebral permitiu que sua atividade elétrica fosse estudada em detalhes e correlacionada com efeitos comportamentais e outros efeitos produzidos pelos fármacos que, como se acredita, afetem a transmissão mediada pela 5-HT. As células 5-HT mostram padrão de descarga lento, altamente regular e não usual e são fortemente inibidas pelos agonistas do receptor 5-HT₁, sugerindo mecanismo local de retroalimentação inibitória.

Nos vertebrados, certas funções fisiológicas e comportamentais relacionam-se, em particular, com as vias 5-HT, especificamente:

- alucinações e alterações comportamentais;
- sono, despertar e humor;
- comportamento alimentar;
- controle da transmissão sensitiva (especialmente as vias da dor; ver [Cap. 42](#)).

Efeitos alucinatórios

Muitos fármacos alucinógenos (p. ex., LSD; [Cap. 48](#)) são agonistas nos receptores 5-HT_{2A}. Sugere-se que a perda da inibição cortical seja subjacente ao efeito alucinógeno, bem como a certos efeitos comportamentais nos animais de experimentação, como o “agitar do cachorro molhado”, que ocorre nos ratos quando se administra o 5-hidroxitriptofano, precursor da 5-HT. Muitos fármacos antipsicóticos ([Cap. 46](#)) são antagonistas dos receptores 5-HT_{2A}, além de bloqueadores dos receptores D₂ da dopamina. As propriedades psicoestimulantes do MDMA (*ecstasy*; ver [Cap. 48](#)) são causadas principalmente pela sua capacidade de liberar 5-HT. O MDMA é capturado pelo transportador de serotonina, fazendo com que ocorra o deslocamento de 5-HT das vesículas de armazenamento – mecanismo análogo à ação da anfetamina sobre os terminais nervosos noradrenérgicos ([Cap. 14](#)).

Sono, despertar e humor

As lesões dos núcleos da rafe ou a depleção de 5-HT pela administração de PCPA abolem o sono nos animais experimentais, enquanto a microinjeção de 5-HT em pontos específicos no tronco cerebral provoca sono. Os antagonistas dos receptores 5-HT₇ inibem o “movimento ocular rápido” (REM, do inglês, *rapid-eye-movement*) do sono e aumentam a latência do início do sono REM. As tentativas de curar a insônia nos seres humanos, administrando-se precursores da 5-HT (triptofano ou 5-hidroxitriptofano), foram, entretanto, malsucedidas. Há evidências fortes de que a 5-HT, bem como a norepinefrina, possa estar envolvida no controle do humor ([Cap. 47](#)), e o uso de triptofano para reforçar a síntese de 5-HT foi tentado na depressão, com resultados variados.

Alimentação e apetite

Nos animais experimentais, os agonistas da 5-HT_{1A}, como a 8-hidroxi-2-(di-n-propilamina) tetralina (8-OH-DPAT), causam hiperfagia, levando à obesidade. Os antagonistas que atuam nos receptores 5-HT₂, incluindo vários fármacos antipsicóticos

usados clinicamente, também aumentam o apetite e causam ganho ponderal. Por outro lado, os fármacos antidepressivos que inibem a captura da 5-HT ([Cap. 47](#)) causam perda do apetite tal como faz o agonista do receptor 5-HT_{2C}, **lorcaserina**.

Transmissão sensorial

Depois de lesões dos núcleos da rafe ou da administração de PCPA, os animais mostram respostas exageradas a muitas formas de estímulos sensitivos. Eles se assustam muito mais facilmente e, além disso, logo desenvolvem respostas de afastamento a estímulos que normalmente não os incomodariam. Parece que a capacidade normal de desconsiderar formas irrelevantes de estímulos sensitivos exige vias 5-HT intactas. O “reforço sensitivo” produzido pelos fármacos alucinógenos pode ser parcialmente causado pela perda dessa função de guarda do portão da 5-HT. A 5-HT também exerce efeito inibitório na transmissão na via da dor, tanto na medula quanto no cérebro, e há efeito sinérgico entre a 5-HT e analgésicos, como a **morfina** ([Cap. 42](#)). Assim, a depleção da 5-HT pelo PCPA, ou as lesões seletivas dos neurônios descendentes contendo 5-HT que se dirigem para o corno dorsal, antagonizam o efeito analgésico da morfina, enquanto os inibidores da captação de 5-HT têm o efeito oposto.

Outros papéis

Outros papéis para a 5-HT incluem as várias funções autonômicas e endócrinas, como a regulação da temperatura corporal, da pressão sanguínea e da função sexual. Mais informações podem ser encontradas em [Iversen et al. \(2009\)](#).

Fármacos usados clinicamente

Várias classes de fármacos usados clinicamente influenciam a transmissão mediada pela 5-HT. Elas incluem:

- os inibidores da captação da 5-HT, como a fluoxetina, usados como antidepressivos ([Cap. 47](#)) e agentes ansiolíticos ([Cap. 44](#));
- os agonistas do receptor 5-HT_{1D}, como a sumatriptana, são usados para tratar a enxaqueca ([Cap. 15](#));
- a buspirona, agonista do receptor 5-HT_{1A}, é usada no tratamento da ansiedade ([Cap. 44](#));
- os antagonistas do receptor 5-HT₃, como a ondansetrona, são usados como agentes antieméticos ([Cap. 30](#));
- os fármacos antipsicóticos (p. ex., clozapina, [Cap. 46](#)), que devem sua eficácia, parcialmente, à ação nos receptores 5-HT.

Acetilcolina

Há numerosos neurônios colinérgicos no SNC, e os processos básicos pelos quais a ACh é sintetizada, armazenada e liberada são os mesmos da periferia ([Cap. 13](#)). Vários marcadores bioquímicos foram utilizados para localizar os neurônios colinérgicos no

cérebro, sendo os mais úteis a acetilcolintransferase, a enzima responsável pela síntese de ACh, e os transportadores que capturam a colina e a acetilam em ACh, que podem ser marcados por imunofluorescência. Os estudos bioquímicos dos precursores da ACh e dos metabólitos geralmente são mais difíceis que os estudos correspondentes com as outras aminas transmissoras, porque as substâncias relevantes, colina e acetato, estão envolvidas em muitos outros processos além do metabolismo da ACh.

Vias colinérgicas no SNC

A acetilcolina está amplamente distribuída no cérebro, ocorrendo em todas as partes do prosencéfalo (incluindo o córtex), mesencéfalo e tronco cerebral, embora sua ocorrência seja menor no cerebelo. Os neurônios colinérgicos no prosencéfalo e no tronco cerebral enviam projeções difusas para muitas partes do cérebro (Fig. 39.7). Os neurônios colinérgicos no prosencéfalo localizam-se numa área discreta, formando os núcleos magnocelulares do prosencéfalo (assim chamados porque os corpos celulares são conspicuamente grandes). A degeneração de um desses, o *núcleo basal de Meynert*, que se projeta principalmente para o córtex, está associada à doença de Alzheimer (Cap. 40). Outro grupo, o *núcleo septo-hipocampal*, fornece o principal impulso colinérgico para o hipocampo e está envolvido na memória. Além disso, há – em contraste com as vias das monoaminas – muitos interneurônios colinérgicos, particularmente no corpo estriado, sendo esses importantes em relação à doença de Parkinson e à coreia de Huntington (Cap. 40).



5-Hidroxitriptamina no SNC

- Os processos de síntese, armazenamento, liberação, recaptura e degradação da 5-hidroxitriptamina (5-HT) no cérebro são muito similares aos eventos na periferia (Cap. 15).
 - A disponibilidade do triptofano é o principal fator na regulação da síntese.
 - A eliminação urinária do ácido 5-hidroindolacético fornece medida da formação de 5-HT.
 - Os neurônios 5-HT estão concentrados nos núcleos da rafe mediana, na ponte e no bulbo, projetando-se, difusamente, para o córtex, sistema límbico, hipotálamo e medula espinhal, similarmente às projeções noradrenérgicas.
 - As funções associadas às vias 5-HT incluem:
 - várias respostas comportamentais (p. ex., comportamento alucinatório, “agitar do cachorro molhado”);
 - comportamento alimentar;
 - controle do humor e das emoções;
 - controle do sono/despertar;
 - controle das vias sensitivas, incluindo nocicepção;
 - controle da temperatura corporal;
 - vômitos.
- A 5-HT pode exercer efeitos inibidores ou excitatórios nos neurônios individuais, agindo pré ou pós-sinapticamente.
- Os principais subtipos de receptores (Tabela 15.1) no SNC são 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D},

5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃. Associações das funções comportamentais e fisiológicas com esses receptores foram parcialmente identificadas. Outros tipos de receptores (5-HT₄₋₇) também ocorrem no sistema nervoso central, porém, pouco se sabe sobre suas funções.

- Os fármacos que atuam seletivamente nos receptores ou nos transportadores 5-HT incluem:
 - **bupiriona**, agonista do receptor 5-HT_{1A} usado no tratamento da ansiedade (Cap. 44);
 - “triptanos” (p. ex., **sumatriptana**), agonistas 5-HT_{1D} usados para tratar a enxaqueca (Cap. 15);
 - antagonistas 5-HT₂ (p. ex., **pizotifeno**) usados para profilaxia da enxaqueca (Cap. 15);
 - inibidores seletivos da captura de serotonina (p. ex., **fluoxetina**) usados no tratamento da depressão (Cap. 47);
 - **ondansetrona**, antagonista 5-HT₃, usada para tratar a êmese induzida pela quimioterapia (Caps. 15 e 30);
 - o **MDMA** (*ecstasy*), um substrato para o transportador de 5-HT. Ele desloca a 5-HT dos terminais nervosos para os receptores de 5-HT a fim de produzir seus efeitos de variação do humor (Cap. 48).

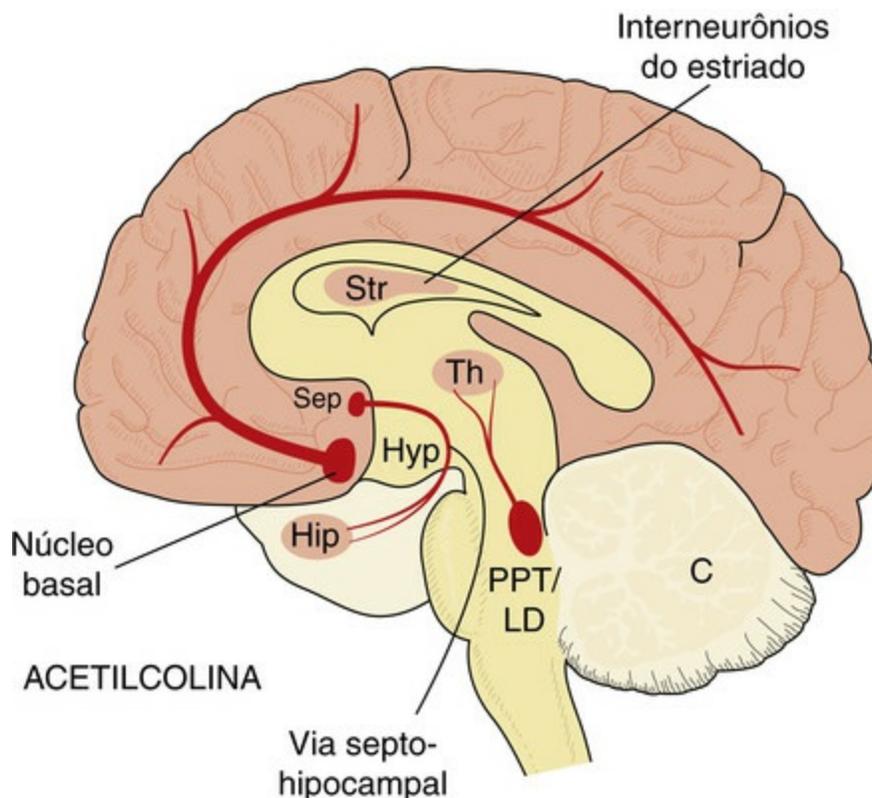


FIG. 39.7 Diagrama simplificado das vias da acetilcolina no cérebro, desenhado como na Figura 39.1. PPT/LD, pedunculopontina e núcleos tegmentares laterodorsais; outras abreviações como na Figura 39.1.

Receptores da acetilcolina

A acetilcolina age nos receptores muscarínicos (acoplados à proteína G) e nicotínicos (ionotrópicos) no SNC (Cap. 13).

Os receptores muscarínicos da ACh (mAChRs) no cérebro são predominantemente da classe M_1 acoplados à G_q (*i. e.*, subtipos M_1 , M_3 e M_5 ; ver Cap. 13). A ativação desses receptores pode resultar na excitação através do bloqueio dos canais de K^+ do tipo M (KCNQ/Kv7) (Delmas & Brown, 2005). Por outro lado, os receptores M_2 e M_4 acoplados à G_i/G_o são inibitórios através da ativação dos canais de K^+ internamente retificadores e da inibição dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem. Os mAChRs nos terminais colinérgicos funcionam para inibir a liberação de ACh, e os antagonistas muscarínicos, por bloqueio dessa inibição, aumentam acentuadamente a liberação de ACh. Muitos dos efeitos comportamentais associados às vias colinérgicas parecem ser produzidos pela ACh, agindo nos mAChRs.

Os receptores nicotínicos da ACh (nAChRs) são canais de cátions acionados por ligantes, permeáveis aos íons Na^+ , K^+ e Ca^{2+} (Cap. 13). São pentâmeros, podem formar combinações homoméricas ou heteroméricas de subunidades α ($\alpha 2-7$) e β ($\beta 2-4$) (Cap. 3; ver Gotti *et al.*, 2008) e estão distribuídos amplamente pelo cérebro (Tabela 39.2). O subtipo heteromérico $\alpha 4\beta 2$ e homomérico $\alpha 7$ são os mais bem caracterizados. A falta de ligantes específicos para os subtipos e o fato de alguns neurônios expressarem múltiplos subtipos fazem com que o esclarecimento das funções de cada subtipo de receptor seja extremamente difícil. A nicotina (Cap. 49) exerce seus efeitos centrais através da ação agonistas nos nAChRs.

Tabela 39.2

Presença dos receptores nicotínicos de diferentes composições de subunidades em regiões selecionadas do sistema nervoso central

Receptores nicotínicos							
Região do cérebro	$\alpha 7$	$\alpha 3\beta 2$	$\alpha 3\beta 4$	$\alpha 4\beta 2$	$\alpha 4\beta 5\beta$	$\alpha 6\beta 2\beta 3$	$\alpha 6\alpha 4\beta 2\beta 3$
Córtex	+			+	+		
Hipocampo	+		+	+	+		
Estriado				+	+	+	+
Amígdala	+			+			
Tálamo				+			
Hipotálamo	+			+			
Substância negra	+		+	+	+	+	
Cerebelo	+	+	+	+			
Medula espinhal	+	+		+			

Os nAChRs que compreendem $\alpha 2\beta 2$ e $\alpha 3\beta 3\beta 4$ são encontrados em outras áreas do cérebro.

Dados retirados de Gotti et al. 2006.

Em boa parte, os nAChRs estão localizados pré-sinápticamente e agem para facilitar a liberação de outros transmissores, tais como o glutamato, a dopamina e o GABA.³ Em algumas situações, eles atuam pós-sinápticamente para mediar transmissão excitatória rápida, como na periferia.

Muitos dos fármacos que bloqueiam os nAChRs (p. ex., **tubocurarina**; ver [Cap. 13](#)) não atravessam a barreira hematoencefálica e, mesmo os que o fazem (p. ex., **mecamilamina**), produzem apenas efeitos discretos no SNC. Várias cepas de ratos sem nAChR foram produzidas e estudadas. A destruição de vários subtipos de nAChR específicos do SNC geralmente provoca muito pouco efeito, embora alguma dificuldade cognitiva possa ser detectada. Mutações nos nAChRs podem ser a causa de algumas formas de epilepsia, e as alterações na expressão dos nAChRs podem ocorrer em alterações como esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, depressão e ansiedade, assim como a posterior neurodegeneração nas doenças de Alzheimer e Parkinson.

Aspectos funcionais

As principais funções atribuídas às vias colinérgicas estão relacionadas com o despertar, a recompensa, o aprendizado, a memória e o controle motor. Acredita-se que a projeção colinérgica da parte ventral do prosencéfalo para o córtex medeia o despertar, enquanto a via septo-hipocampal esteja envolvida no aprendizado e na memória de curto prazo ([Hasselmo, 2006](#)). Os interneurônios colinérgicos no estriado estão envolvidos no controle motor ([Cap. 40](#)).

Os agonistas muscarínicos sintéticos mostraram restauração parcial das deficiências de aprendizado e de memória induzidas nos animais experimentais, por lesões nas vias colinérgicas septo-hipocampais. A **hioscina**, antagonista muscarínico, prejudica a memória nos humanos e provoca amnésia, quando usada como medicação pré-anestésica. Sem os receptores muscarínicos M_1 , entretanto, os camundongos mostram apenas discreto comprometimento do aprendizado e da memória (Wess, 2004).

A nicotina aumenta o nível de alerta e também reforça o aprendizado e a memória, assim como o fazem vários agonistas sintéticos nos receptores nicotínicos neuronais. Inversamente, os antagonistas ativos dos receptores nicotínicos, tais como a mecamilamina, podem causar comprometimento detectável, embora leve, do aprendizado e da memória. Os camundongos transgênicos com alteração dos receptores nicotínicos cerebrais apresentam apenas discreto comprometimento no aprendizado das tarefas espaciais. Na via de “recompensa” dopaminérgica entre a VTA e o *nucleus accumbens*, a nicotina afeta a descarga neuronal no nível do corpo do neurônio na VTA e modula a liberação de dopamina dos terminais no *nucleus accumbens*, modificando a liberação de dopamina nesse sistema de recompensa (Cap. 49).

Concluindo, tanto os receptores nicotínicos quanto os receptores muscarínicos desempenham papel no aprendizado e na memória, enquanto os receptores nicotínicos também medeiam o alerta comportamental. Sem esses receptores, os camundongos são surpreendentemente pouco afetados, sugerindo que mecanismos alternativos possam ser capazes de compensar a perda da sinalização dos receptores de ACh.

A importância dos neurônios colinérgicos nas doenças neurodegenerativas, tais como a demência e a doença de Parkinson, é discutida no [Capítulo 40](#). O papel dos nAChRs na adição da nicotina é descrito no [Capítulo 49](#), e o seu papel na modulação da transmissão da dor no SNC é descrito no [Capítulo 41](#).

Purinas

Tanto a adenosina quanto o ATP agem como transmissores e/ou moduladores no SNC (para revisão, ver [Fredholm et al., 2005](#); [Khakh & North, 2012](#)), como o são na periferia ([Cap. 16](#)). O mapeamento das vias é difícil, porque os neurônios purinérgicos não são identificados histoquimicamente com facilidade. É provável que a adenosina e o ATP atuem como neuromoduladores.

A adenosina é produzida intracelularmente a partir do ATP. Ela não é colocada em vesículas, e sim liberada, principalmente, por transporte mediado por carregador. Como a concentração intracelular de ATP (vários mmol/l) excede, em muito, a da adenosina, a conversão de pequena proporção do ATP resulta em grande aumento na adenosina. O ATP é posto em vesículas e liberado por exocitose, como um transmissor convencional, mas também pode extravasar das células em grandes quantidades em condições de lesão tecidual. Em concentrações elevadas, o ATP pode agir como uma excitotoxina (como o glutamato, ver [Cap. 40](#)) e causar lesão neuronal adicional. Ele também é depressa convertido em adenosina, que exerce efeito protetor. Essas características especiais do metabolismo da adenosina sugerem que ela serve, principalmente, como mecanismo de

segurança, protegendo os neurônios de lesão, quando sua viabilidade estiver ameaçada, por exemplo, por isquemia ou por atividade convulsiva.



Acetilcolina no SNC

- A síntese, o armazenamento e a liberação da acetilcolina (ACh) no sistema nervoso central (SNC) são, essencialmente, os mesmos da periferia (Cap. 13).
 - A ACh está amplamente distribuída no SNC, e as vias importantes são:
 - núcleos prosencefálicos basais (magnocelulares), que enviam uma projeção difusa para a maioria das estruturas do prosencéfalo, incluindo o córtex;
 - projeção septo-hipocampal;
 - interneurônios curtos no estriado e no *nucleus accumbens*.
- Certas doenças neurodegenerativas, especialmente a demência e a doença de Parkinson (Cap. 40), estão associadas a anomalias nas vias colinérgicas.
- Tanto os receptores nicotínicos quanto os muscarínicos da ACh (predominantemente M_1) ocorrem no SNC. Os primeiros medeiam os efeitos centrais da nicotina. Os receptores nicotínicos estão localizados, principalmente, pré-sinápticamente; há poucos exemplos de transmissão mediada pelos receptores nicotínicos pós-sinápticos.
- Os receptores muscarínicos parecem mediar os principais efeitos comportamentais associados à ACh, especificamente sobre o alerta e o aprendizado e sobre a memória de curto prazo.
- Os antagonistas muscarínicos (p. ex., **hioscina**) causam amnésia.

A adenosina produz seus efeitos por intermédio de receptores acoplados à proteína G (Cap. 16). Há quatro tipos de receptores de adenosina – A_{1r} , A_{2Ar} , A_{2B} e A_3 – distribuídos pelo SNC. O efeito geral da adenosina, ou dos vários agonistas do receptor da adenosina, é inibidor, levando a estados como sonolência, descoordenação motora, analgesia e atividade anticonvulsivante. As xantinas, como a **cafeína** (Cap. 48), que são antagonistas dos receptores A_{2r} , produzem despertar e alerta.

Existem duas formas de receptores do ATP – os receptores P2X e P2Y (ver também Cap. 16). As subunidades de receptores P2X (P2X1-7) são canais de cátions controlados por ligantes triméricos que podem ter uma composição homomérica ou heteromérica. Existem provas de que o ATP atua nos receptores pós-sinápticos P2X e como mediador na transmissão sináptica rápida no cérebro. Os receptores P2X estão localizados na membrana celular pós-sináptica afastada dos locais de contato sináptico, nos terminais nervosos e nos astrócitos. Tal como a acetilcolina nos receptores nicotínicos (pág. 475), o ATP que atua nos receptores P2X desempenha, ao que parece, um papel neuromodulador. Existem oito receptores P2Y,⁴ todos acoplados à proteína G (Tabela 16.1).

Embora existam poucas dúvidas de que a sinalização purinérgica desempenhe um papel significativo no funcionamento do SNC, nosso conhecimento sobre isso ainda é

muito limitado. Existe otimismo no sentido que os ligantes dos receptores purinérgicos – tanto agonistas quanto antagonistas – irão se provar úteis em várias alterações do SNC (Burnstock, 2008; Chen *et al.*, 2013).

Histamina

▼ A histamina está presente no cérebro em quantidades menores que em outros tecidos, como a pele e o pulmão, porém, indubitavelmente, desempenha papel de neurotransmissor (Brown *et al.*, 2001). Os corpos celulares dos neurônios histaminérgicos, que também sintetizam e liberam uma variedade de outros transmissores, estão restritos a uma pequena parte do hipotálamo, e seus axônios dirigem-se para todas as partes do cérebro. De forma não usual, não está presente um mecanismo de captação para histamina, sendo sua ação terminada, então, por metilação enzimática.

A histamina atua em quatro tipos de receptores (H_{1-4} ; Cap. 17) no cérebro. Os H_1 - H_3 atuam na maior parte das regiões do cérebro, o H_4 apresenta uma distribuição mais restrita. São todos receptores acoplados à proteína G – os receptores H_1 à G_q , H_2 à G_s e H_3 e H_4 à G_i/G_o . Os receptores H_3 são receptores inibitórios nos neurônios que liberam histamina bem como nos terminais que liberam outros neurotransmissores.

Assim como as outras monoaminas transmissoras, a histamina está envolvida em muitas funções diferentes do SNC. A liberação de histamina segue padrão circadiano distinto, sendo os neurônios ativos durante o dia e silentes à noite. Os receptores H_1 no córtex e no sistema ativador reticular contribuem para o despertar e para o alerta, e os antagonistas do receptor H_1 produzem sedação (Cap. 43). Os anti-histamínicos são amplamente usados para controlar náuseas e vômitos, por exemplo, no enjoo de movimento e nos distúrbios da orelha média, como também para induzir o sono. A atividade recente da indústria farmacêutica tem se centrado no desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores H_3 por apresentarem potencial no tratamento do déficit cognitivo associado à doença de Alzheimer (Cap. 40), da esquizofrenia (Cap. 46), na perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (Cap. 48) e na doença de Parkinson (Cap. 40), bem como no tratamento da narcolepsia, da obesidade e de estados de dor (Leurs *et al.*, 2011).

Outros mediadores do SNC

Agora vamos nos deslocar do território neurofarmacológico familiar das monoaminas “clássicas” para outras fronteiras, margeando o Velho Oeste. Os fármacos úteis ainda são poucos e estão longe dessa área, e, se sua principal preocupação for a farmacologia aplicada, você poderá pular com segurança para a próxima parte e esperar alguns anos para que a lei e a ordem sejam estabelecidas.

Melatonina

▼ A melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) (revisada por [Dubocovich et al., 2003](#)) é sintetizada, exclusivamente, na pineal, uma glândula endócrina que desempenha papel no estabelecimento dos ritmos circadianos. A glândula contém duas enzimas, não encontradas em outros lugares, que convertem a 5-HT por acetilação e por *O*-metilação em melatonina, seu produto hormonal.

Existem dois receptores de melatonina bem definidos (MT₁ e MT₂), que são receptores acoplados à proteína G – ambos se ligando à G_i/G_o – encontrados principalmente no cérebro e na retina, mas também em tecidos periféricos ([Jockers et al., 2008](#)). Sugeriu-se que outro tipo (denominado MT₃) é a enzima quinona redutase 2 (QR2). A função da interação entre a melatonina e a QR2 não é clara.

A secreção de melatonina (em todos os animais, sejam de hábitos diurnos ou noturnos) é elevada à noite e baixa durante o dia. Esse ritmo é controlado por impulsos da retina, através de um trato retino-hipotalâmico noradrenérgico que termina no núcleo supraquiasmático (SNC) no hipotálamo, estrutura frequentemente denominada “relógio biológico”, que gera o ritmo circadiano. A ativação dos receptores MT₁ inibe o disparo neuronal no SNC e a secreção de prolactina pela adeno-hipófise. A ativação dos receptores MT₂ altera o ritmo circadiano gerado dentro do SNC. A melatonina tem propriedades antioxidantes e pode ter uma ação neuroprotetora na doença de Alzheimer e de Parkinson ([Cap. 40](#)).

Oferecida por via oral, a melatonina é bem absorvida, porém é metabolizada depressa, sendo sua meia-vida plasmática de apenas alguns minutos. Ela foi promovida como uma maneira de controlar o *jet lag* ou de melhorar o desempenho dos trabalhadores do turno noturno, baseando-se na sua capacidade de reajustar o relógio circadiano, mas análises detalhadas não apoiam essa visão ([Buscemi et al., 2006](#)). Pode ser útil no tratamento da insônia nos idosos e nas crianças autistas com problemas de sono. O **ramelteon**, um agonista dos receptores MT₁ e MT₂, é utilizado para o tratamento de insônia ([Cap. 44](#)), e a **agomelatina**, que apresenta ações agonistas sobre os receptores MT₁ e MT₂, assim como ações antagonistas sobre os receptores 5-HT_{2C}, é um novo fármaco antidepressivo ([Cap. 47](#)).

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO), como mediador periférico, é discutido no [Capítulo 20](#). Sua significância como importante mediador químico no sistema nervoso demandou reajuste considerável de nossa visão sobre neurotransmissão e sobre neuromodulação (para revisão, ver [Garthwaite, 2008](#)). Os principais critérios para as substâncias transmissoras – especificamente que os neurônios devem possuir maquinário para a síntese e para o armazenamento da substância, que ela deve ser liberada dos neurônios por exocitose, que ela deve interagir com receptores de membrana específicos e que deve haver mecanismos para sua inativação – não se aplicam ao NO. Além disso, ele é um gás

inorgânico, nem de perto parecido com as moléculas com que estamos acostumados a lidar. A função mediadora do NO está hoje bem estabelecida (Zhou & Zhu, 2009). O NO difunde-se depressa pelas membranas celulares, e sua ação não é especificamente localizada. Sua meia-vida depende muito do ambiente químico, variando de segundos, no sangue, até minutos, nos tecidos normais. A taxa de inativação do NO (Cap. 20, reação 20.1) aumenta desproporcionalmente com a concentração de NO; assim, níveis baixos de NO são relativamente estáveis. A presença de superóxido, com o qual o NO reage (ver adiante), encurta de maneira considerável sua meia-vida.

O óxido nítrico no sistema nervoso é produzido, principalmente, pela forma neuronal constitutiva da *óxido nítrico sintase* (nNOS; ver Cap. 20), que pode ser detectada histoquimicamente ou por marcação imune. Essa enzima está presente em cerca de 2% dos neurônios, tanto interneurônios curtos quanto neurônios dos tratos longos, em quase todas as áreas cerebrais, com concentrações particulares no cerebelo e no hipocampo. Ela ocorre nos corpos celulares e nos dendritos, bem como nos terminais axônicos, sugerindo que o NO pode ser produzido pré e pós-sinápticamente. A nNOS é dependente de calmodulina e é ativada por aumento do Ca^{2+} intracelular, o que pode ocorrer por muitos mecanismos, incluindo a condução do potencial de ação e a ação do neurotransmissor, em especial pela ativação do glutamato dos receptores de NMDA permeáveis a Ca^{2+} . O NO não é armazenado, mas liberado assim que produzido. Muitos estudos mostraram que a produção de NO é aumentada pela ativação das vias sinápticas, ou por outros eventos, como a isquemia cerebral (Cap. 40).

O óxido nítrico exerce ações pré e pós-sinápticas sobre os neurônios, assim como atua sobre as células da glia (Garthwaite, 2008). Produz seus efeitos de duas maneiras principais:

1. Pela ativação da guanilil ciclase solúvel, levando à produção de GMPc, que pode, ou por si ou através da ativação da proteína quinase G, alterar os canais iônicos membranares (Steinert *et al.*, 2010) Esse mecanismo de controle “fisiológico” opera em baixas concentrações de NO, de cerca de $0,1 \mu\text{mol/l}$.
2. Reagindo com o radical livre superóxido para gerar o peroxinitrito, ânion altamente tóxico, que age pela oxidação de várias proteínas intracelulares. Isso exige concentrações de $1-10 \mu\text{mol/l}$, que são atingidas na isquemia cerebral.

Há boa evidência de que o NO desempenha papel na plasticidade sináptica (Cap. 38), pois a potencialização e a depressão de longo prazo são reduzidas ou evitadas pelos inibidores da nNOS e estão ausentes nos camundongos transgênicos nos quais o gene *nNOS* foi adulterado.

Com base no mesmo tipo de evidência, acredita-se que o NO também desempenhe papel importante nos mecanismos pelos quais a isquemia causa morte neuronal (Cap. 40). Há também evidência de que ele possa estar envolvido em outros processos, incluindo a neurodegeneração na doença de Parkinson, na demência senil e na esclerose lateral amiotrófica.

▼ O **monóxido de carbono** (CO) é mais bem conhecido como gás venenoso presente na combustão dos veículos, que se liga fortemente à hemoglobina, causando anoxia

tecidual. Entretanto, ele também é formado de maneira endógena e tem muitas características em comum com o NO. Os neurônios e outras células contêm uma enzima geradora de CO, a hemoxigenase, e o CO, assim como o NO, ativa a guanilil ciclase.

O papel do CO como mediador no SNC não está bem estabelecido, porém há evidências de que ele desempenhe algum papel nos mecanismos de memória no hipocampo ([Cutajar & Edwards, 2007](#)).

Mediadores lipídicos

▼ Sabe-se que a formação do ácido araquidônico e sua conversão em eicosanoides (principalmente prostaglandinas, leucotrienos e ácidos hidroxieicosatetraenoicos [HETEs]; ver [Cap. 17](#)) e em canabinoide, anandamida e 2-araquidonoilglicerol ([Cap. 19](#)) ocorrem no SNC (para revisão, ver [Pertwee, 2008](#)).

A clivagem dos fosfolipídeos, levando à produção do ácido araquidônico, ocorre nos neurônios em resposta à ativação do receptor por muitos e diferentes mediadores, incluindo os neurotransmissores. O ácido araquidônico assim formado pode agir diretamente como mensageiro intracelular, controlando tanto os canais iônicos quanto várias partes da cascata das proteínas quinases ([Cap. 3](#)), produzindo não só efeitos rápidos mas também efeitos retardados na função neuronal. Tanto o próprio ácido araquidônico quanto seus produtos escapam prontamente da célula de origem e podem afetar estruturas vizinhas, incluindo os terminais pré-sinápticos (sinalização retrógrada) e as células adjacentes (sinalização parácrina), que agem nos receptores ou que agem diretamente como mensageiros intracelulares. A [Figura 39.8](#) mostra visão esquemática de diferentes papéis que esses agentes podem ter na sinapse.

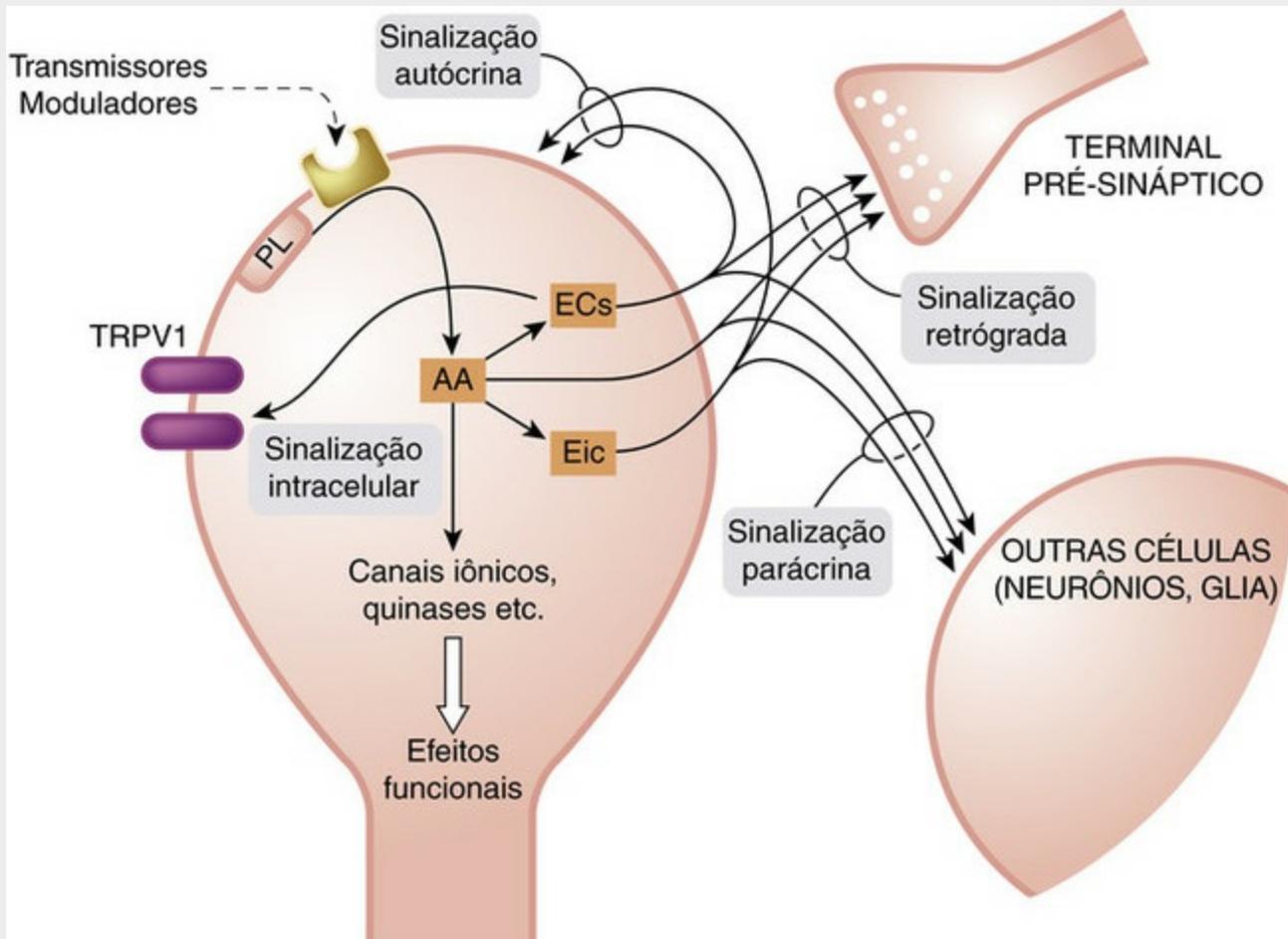


FIG. 39.8 Modos postulados de sinalização pelos mediadores lipídicos.

O ácido araquidônico (AA) é formado por clivagem mediada por receptor dos fosfolípidos da membrana. Ele pode agir diretamente como mensageiro intracelular nos canais iônicos ou nos componentes de diferentes cascatas de quinases, produzindo vários efeitos de longo e de curto prazo. Ele também pode ser convertido nos eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos ou ácidos hidroieicosatetraenoicos [HETEs]) ou em endocanabinoides (ECs), na anandamida e 2-araquidonolglicerol. Os endocanabinoides também podem agir como mensageiros intracelulares e ativarem os canais de TRPV1. Os HETEs também podem agir diretamente como mensageiros intracelulares. Todos esses mediadores também se difundem para fora da célula e exercem seus efeitos nos terminais pré-sinápticos e nas células vizinhas, agindo tanto nos receptores extracelulares quanto nos intracelulares. Há exemplos da maioria desses modos de sinalização, porém apenas informações limitadas sobre seu significado funcional no sistema nervoso. Eic, eicosanoides; FM, fosfolípido da membrana.

O ácido araquidônico pode ser metabolizado em eicosanoides, alguns dos quais (principalmente os HETEs) também podem agir como mensageiros intracelulares, atuando na mesma célula. Os eicosanoides podem, além disso, exercer efeito autócrino por intermédio de receptores de membrana expressos pela célula (Cap. 17). Os eicosanoides desempenham papéis importantes na função neural, como dor, regulação da temperatura, indução de sono, plasticidade sináptica e aprendizado espacial.

É atualmente aceito que os endocanabinoides atuam como segundos mensageiros sinápticos. São sintetizados e segregados em resposta a um aumento no Ca^{2+} intracelular e ativam os receptores pré-sinápticos CB_1 , resultando numa inibição da liberação de neurotransmissores como o glutamato e o GABA (Castillo *et al.*, 2012). Os receptores CB_1 estão amplamente distribuídos no cérebro e na medula espinhal, enquanto os receptores CB_2 têm uma expressividade muito menor. Os agonistas nos

receptores CB₁ apresentam potencial terapêutico no tratamento de vômitos, dor (os agonistas dos receptores CB₂ também podem ser eficazes em alguns estados de dor), espasmos musculares, como consequência da esclerose múltipla e ansiedade, bem como em outras perturbações cerebrais, incluindo doença de Alzheimer e discinesias tardias (Pertwee, 2008). Os endocanabinoides, como a anandamida, são metabolizados pela ácido graxo amida hidrolase (FAAH; ver Cap. 19). Os inibidores da FAAH potencializam os efeitos dos endocanabinoides e são analgésicos eficazes na dor em animais (Roques *et al.*, 2012). O antagonista do receptor CB₁, **rimonabant**, foi apresentado como um agente antiobesidade, mas teve de ser retirado posteriormente devido aos efeitos negativos no humor (Cap. 19). Uma surpresa neste campo foi a descoberta do fato de que os endocanabinoides, além de serem agonistas nos receptores de canabinoides, também ativam os canais TRPV1 (Fig. 39.8 e Cap. 42), envolvidos na resposta dos terminais nervosos sensoriais periféricos aos estímulos da dor.

Uma mensagem final

Nos últimos dois capítulos, tomamos um caminho longo e tortuoso através do cérebro e de sua química, com duas questões em mente: quais mediadores e quais receptores desempenham papel-chave nas funções cerebrais? Como a informação se relaciona com fármacos existentes e futuros que visem corrigir disfunções? Por meio de um grande exército de pesquisadores, empregando um arsenal de técnicas novas e poderosas, as respostas a essas questões estão sendo lentamente alcançadas. A disposição dos alvos potenciais no SNC – compreendendo múltiplos subtipos de receptores, muitos com a complexidade adicional das montagens heteroméricas, das variantes divididas etc., em conjunto com os mecanismos reguladores que controlam sua expressão e sua localização – continua a crescer em complexidade. A especulação sobre o melhor alvo a apontar para melhorar o efeito de alguma disfunção cerebral em particular, tal como o acidente vascular cerebral ou a esquizofrenia, tornou-se menos focalizada, ainda que mais bem informada que há duas décadas. Nos capítulos que se seguem nesta seção, descobriremos que a maioria dos sucessos terapêuticos veio de descobertas ocasionais, que foram seguidas empiricamente; poucas seguiram a rota lógica baseada em algum mecanismo para o sucesso. A visão otimista é que isso está mudando e que as futuras descobertas terapêuticas dependerão menos de sorte e mais da lógica molecular. Porém, a revolução chega lentamente. Um dos problemas-chave, talvez, é que o cérebro coloca células, organelas e moléculas exatamente onde são necessárias e usa as mesmas moléculas para realizar diferentes funções em diferentes localizações. Os cientistas descobridores de fármacos estão ficando exímios em imaginar ligantes específicos para as moléculas (Cap. 60), porém nós não temos sistemas de liberação capazes de levá-los a regiões cerebrais anatomicamente macroscópicas, muito menos a células e a estruturas subcelulares específicas.



Outros transmissores e moduladores

Purinas

- O ATP funciona como neurotransmissor, sendo armazenado em vesículas e liberado por exocitose. Ele age por intermédio de receptores P2X ionotrópicos e dos receptores P2Y metabotrópicos.
- O ATP citosólico está presente em concentração relativamente elevada e pode ser liberado diretamente se a viabilidade neuronal estiver comprometida (p. ex., no acidente vascular cerebral). A liberação excessiva pode ser neurotóxica.
- O ATP liberado é rapidamente convertido em ADP, AMP e adenosina.
- A adenosina não é armazenada em vesículas, e sim liberada por mecanismos transportadores ou gerada pelo ATP liberado, principalmente em condições patológicas.
- A adenosina exerce, principalmente, efeitos inibitórios, através dos receptores A_1 e A_2 , resultando em efeitos sedativos, anticonvulsivantes e neuroprotetores, e agindo como um mecanismo de segurança.
- As metilxantinas (p. ex., **cafeína**) são antagonistas dos receptores A_2 e aumentam o nível de alerta.

Histamina

- A histamina preenche os critérios para um neurotransmissor. Os neurônios histaminérgicos originam-se em uma pequena área do hipotálamo e apresentam distribuição generalizada.
- Os receptores H_1 , H_2 e H_3 estão espalhados pelo cérebro.
- As funções da histamina não estão bem compreendidas, as principais pistas são que os neurônios histaminérgicos estão ativos durante as horas do despertar, e os antagonistas do receptor H_1 são fortemente sedativos.
- Os antagonistas do receptor H_1 são antieméticos.

Melatonina

- A melatonina é sintetizada da 5-hidroxitriptamina, principalmente na glândula pineal, da qual é liberada como um hormônio circulante.
- A secreção é controlada pela intensidade da luz, sendo baixa durante o dia e alta à noite. As fibras da retina correm para o núcleo supraquiasmático (“relógio biológico”), que controla a glândula pineal através de sua inervação simpática.
- A melatonina age nos receptores MT_1 e MT_2 no cérebro.
- Agonistas para os receptores da melatonina induzem o sono e apresentam propriedades antidepressivas.

Óxido nítrico (Cap. 20)

- A óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) está presente em muitos neurônios do sistema nervoso central, e a produção de óxido nítrico (NO) é incrementada por mecanismos (p. ex., ação transmissora) que aumentam o Ca^{2+} intracelular.
- O NO afeta a função neuronal, aumentando a formação de GMPC, produzindo tanto efeitos inibitórios quanto excitatórios nos neurônios.
- Em grandes quantidades, o NO forma o peroxinitrito, que contribui para a neurotoxicidade.
- A inibição da nNOS reduz a potencialização de longo prazo e a depressão de longo prazo, provavelmente por causa das funções do NO como um mensageiro retrógrado. A inibição da nNOS também protege contra a lesão cerebral isquêmica nos modelos animais.
- O monóxido de carbono compartilha muitas propriedades com o NO e pode, também, ser um mediador neural.

Mediadores lipídicos

- O ácido araquidônico é produzido nos neurônios por hidrólise dos fosfolipídeos mediada por receptor. Ele é convertido em vários eicosanoides e em endocanabinoides.
- O próprio ácido araquidônico, bem como seus produtos ativos, pode produzir efeitos rápidos e lentos pela regulação dos canais iônicos e pelas cascatas das proteínas quinases. Esses efeitos podem ocorrer na célula doadora ou nas células e terminais nervosos adjacentes.
- A anandamida e o 2-araquidonoilglicerol são ativadores endógenos dos receptores canabinoides CB_1 e CB_2 (Cap. 19) e também receptor TRPV1 (Cap. 42).

Referências e leitura complementar

Referências gerais

Iversen, L. L., Iversen, S. D., Bloom, F. E., Roth, R. H. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press; 2009. (Livro claro e bem escrito que fornece informações mais detalhadas sobre muitos dos tópicos abordados neste capítulo)

Nestler, E. J., Hyman, S. E., Malenka, R. C. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, second ed. New York: McGraw-Hill; 2008. (Bom livro)

Norepinefrina

Bylund, D. B. Receptors for norepinephrine and signal transduction pathways. In: Ordway G.A., Schwartz M.A., Frazer A., eds. *Brain Norepinephrine*. London: Cambridge University Press, 2007.

Head, G. A., Mayorov, D. N. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2006; 4:17–32. (Fornece uma atualização sobre os ardilosos receptores do imidasol)

Dopamina

Björklund, A., Dunnett, S. B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 2007; 30:194–202. *(Breve revisão sobre a anatomia dos neurônios dopaminérgicos no sistema nervoso central)*

De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C., Borrelli, E. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D₂ receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9:53–58.

Girault, J.-A., Greengard, P. The neurobiology of dopamine signalling. *Arch. Neurol.* 2004; 61:641–644. *(Breve revisão)*

5-Hidroxitriptamina

Filip, M., Bader, M. Overview of 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharm. Rep.* 2009; 61:761–777.

Jensen, A. A., Davies, P. A., Bräuner-Osborne, H., Krzywkowski, K. 3B but which 3B? And that's just one of the questions: the heterogeneity of human 5-HT₃ receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29:437–444. *(Discute a potencial complexidade dos receptores 5-HT₃, agora que novas subunidades foram descobertas)*

Muller, C., Jacobs, B. *Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin, vol 18 (Handbook of Behavioral Neuroscience)*. Oxford: Academic Press; 2009. *(Cobertura extensa sobre o papel da 5-HT no cérebro)*

Peters, J. A., Hales, T. G., Lambert, J. J. Molecular determinants of single-channel conductance and ion selectivity in the Cys-loop family: insights from the 5-HT₃ receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26:587–594. *(Para aqueles que pensam que os canais iônicos acionados por ligantes são apenas simples poros abertos por neurotransmissores, essa revisão contém algumas surpresas!)*

Acetilcolina

Delmas, P., Brown, D. A. Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6:850–862. *(Fornece informações sobre a importância funcional da “tendência M” e o potencial terapêutico dos fármacos para modificá-la)*

Gotti, C., Zoli, M., Clementi, F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 27:482–491.

Hasselmo, M. E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006; 16:710–715.

Khakh, B. S., Henderson, G. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000; 81:110–121. *(Descreve como a ativação dos canais de cátion pré-sinápticos acionados por ligantes pode aumentar ou inibir a liberação do neurotransmissor)*

Wess, J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004; 44:423–450. *(Descrição dos efeitos funcionais da deleção de várias isoformas de mAChR centrais e periféricos)*

Outros mensageiros

Brown, R. E., Stevens, D. R., Haas, H. L. The physiology of brain histamine. *Prog. Neurobiol.* 2001; 63:637–672. *(Excelente revisão)*

Burnstock, G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008; 7:575–590. *(Extensa discussão sobre o potencial terapêutico de fármacos que atuam nos receptores purinérgicos)*

- Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006; 332:385–393.
- Castillo, P. E., Younits, T. J., Chávez, A. E., Hashimotodani, Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*. 2012; 76:70–81.
- Chen, J. F., Eltzschig, H. K., Fredholm, B. B. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? *Nat. Rev. Drug Discov*. 2013; 12:265–286.
- Cutajar, M. C., Edwards, T. M. Evidence for the role of endogenous carbon monoxide in memory processing. *J. Cogn. Neurosci*. 2007; 19:557–562.
- Dubocovich, M. L., Rivera-Bermudez, M. A., Gerdin, M. J., Masana, M. I. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front. Biosci*. 2003; 8:1093–1108.
- Fredholm, B. B., Chen, J. F., Masino, S. A., Vaugeois, J. M. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and from drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2005; 45:395–412.
- Garthwaite, J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur. J. Neurosci*. 2008; 27:2783–2802.
- Jockers, R., Maurice, P., Boutin, J. A., Delagrangé, P. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br. J. Pharmacol*. 2008; 154:1182–1195.
- Khakh, B. S., North, R. A. Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. *Neuron*. 2012; 76:51–69.
- Leurs, R., Vischer, H. F., Wijtmans, M., de Esch, I. J. En route to new blockbuster anti-histamines: surveying the offspring of the expanding histamine receptor family. *Trends Pharmacol. Sci*. 2011; 32:250–257.
- Pertwee, R. G. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict. Biol*. 2008; 13:147–159.
- Roques, B. P., Fournié-Zaluski, M.-C., Wurm, M. Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2012; 11:292–310. (Uma abordagem interessante do potencial de tais inibidores na redução da dor.)
- Steinert, J. R., Chernova, T., Forsythe, I. D. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *Neuroscientist*. 2010; 16:435–452.
- Zhou, L., Zhu, D.-Y. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation and clinical implications. *Nitric Oxide*. 2009; 20:223–230.

²Não existe receptor 5-HT_{1C}. O receptor 5-HT_{1C} original foi reclassificado como 5-HT_{2C}.

³Ver Khakh & Henderson (2000) para uma descrição sobre como os canais ativados por ligantes seletivos para cátions pré-sinápticos podem, sob diferentes circunstâncias, facilitar ou aumentar a liberação do neurotransmissor.

⁴Infelizmente, a nomenclatura dos receptores P2Y foi desenvolvida de uma forma um pouco aleatória. Há fortes evidências da existência dos receptores P2Y_{1,2,4,6,11,12,13} e ₁₄ mas não de outros.

Doenças neurodegenerativas

Considerações gerais

Como regra, os neurônios mortos no sistema nervoso central (SNC) adulto não são substituídos,¹ tampouco seus terminais podem regenerar-se quando os axônios são interrompidos. Portanto, qualquer processo patológico que cause morte neuronal tem, geralmente, consequências irreversíveis. À primeira vista, este parece um território bem pouco promissor para a intervenção farmacológica, e, de fato, o tratamento farmacológico é, no momento, muito limitado, exceto no caso da doença de Parkinson (DP; ver pág. 491). Apesar disso, a incidência e o impacto social das doenças cerebrais neurodegenerativas na população idosa resultaram em maciço esforço de pesquisa nos últimos anos.

Neste capítulo, focalizaremos principalmente três patologias neurodegenerativas comuns: doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e lesão cerebral isquêmica (acidente vascular cerebral). A DA e a DP são os exemplos mais comuns de um grupo de patologias crônicas, de desenvolvimento lento, que inclui várias doenças dos príons (p. ex., doença de Creutzfeldt-Jakob, DCJ). Elas têm etiologia comum por serem causadas pela agregação de variantes erroneamente dobradas de proteínas fisiológicas normais. A grande expectativa de que o novo entendimento fisiopatológico levaria a significativo progresso terapêutico nessa importante área permanece inalcançável, e, até o momento, as intervenções terapêuticas disponíveis estão dirigidas para a compensação, em vez da prevenção ou da reversão da perda neuronal.

O acidente vascular cerebral, uma alteração comum de enorme importância socioeconômica, resulta de lesão cerebral isquêmica aguda, bastante diferente da etiologia das doenças neurodegenerativas crônicas, exigindo atitudes terapêuticas diferentes, porém igualmente desafiadoras.

Esperamos que, no futuro, os tratamentos com células-tronco possam ser utilizados nesses problemas. Os principais tópicos discutidos são:

- mecanismos responsáveis pela morte neuronal, focalizados na agregação proteica (p. ex., amiloidose), excitotoxicidade, estresse oxidativo e apoptose;
- enfoques farmacológicos da neuroproteção, baseados nos mecanismos mencionados;
- enfoques farmacológicos para compensação da perda neuronal (aplicáveis principalmente à DA e à DP).

¹Sabe-se que novos neurônios são formados a partir das células progenitoras (*neurogênese*) em certas regiões do cérebro

adulto e podem se tornar funcionalmente integrados, mesmo em primatas (Rakic, 2002; Zhao *et al.*, 2008). Acredita-se que a neurogênese no hipocampo desempenhe um papel no aprendizado e na memória, porém apresenta pouca, se alguma, função no reparo do cérebro. Entretanto, aprender a utilizar a capacidade intrínseca das células progenitoras neuronais (células-tronco) para formar novos neurônios é visto como uma abordagem óbvia para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

Erros no dobramento (*misfolding*) e agregação proteicos nas doenças neurodegenerativas crônicas

Erros no dobramento (*misfolding*) e agregação proteicos são a primeira etapa em muitas doenças degenerativas (Peden & Ironside, 2012). O dobramento significa a adoção de conformações anômalas por certas proteínas normalmente expressas, de maneira que elas tendem a formar grandes agregados insolúveis (Fig. 40.1). A conversão da cadeia linear de aminoácidos produzida pelo ribossomo em uma proteína funcional exige que ela seja dobrada corretamente em formatação compacta com os aminoácidos específicos localizados na sua superfície. Essa complicada sequência de passos pode facilmente falhar e levar a variantes com dobramentos proteicos errados que são incapazes de encontrar o caminho de volta para a conformação “nativa” correta. Essas moléculas com dobramentos proteicos errados não são funcionais com respeito à função normal da proteína, porém podem causar problemas no interior da célula. Os dobramentos proteicos errados significam, com frequência, que resíduos hidrofóbicos que normalmente estariam enterrados no centro da proteína estão expostos em sua superfície, o que dá à molécula forte tendência para colar nas membranas celulares e para agregação, inicialmente como oligômeros e, em seguida, como agregados microscópicos insolúveis (Fig. 40.1), o que leva à morte dos neurônios. A tendência para adotar tais conformações pode ser favorecida por mutações específicas da proteína em questão, ou por infecção por príons.

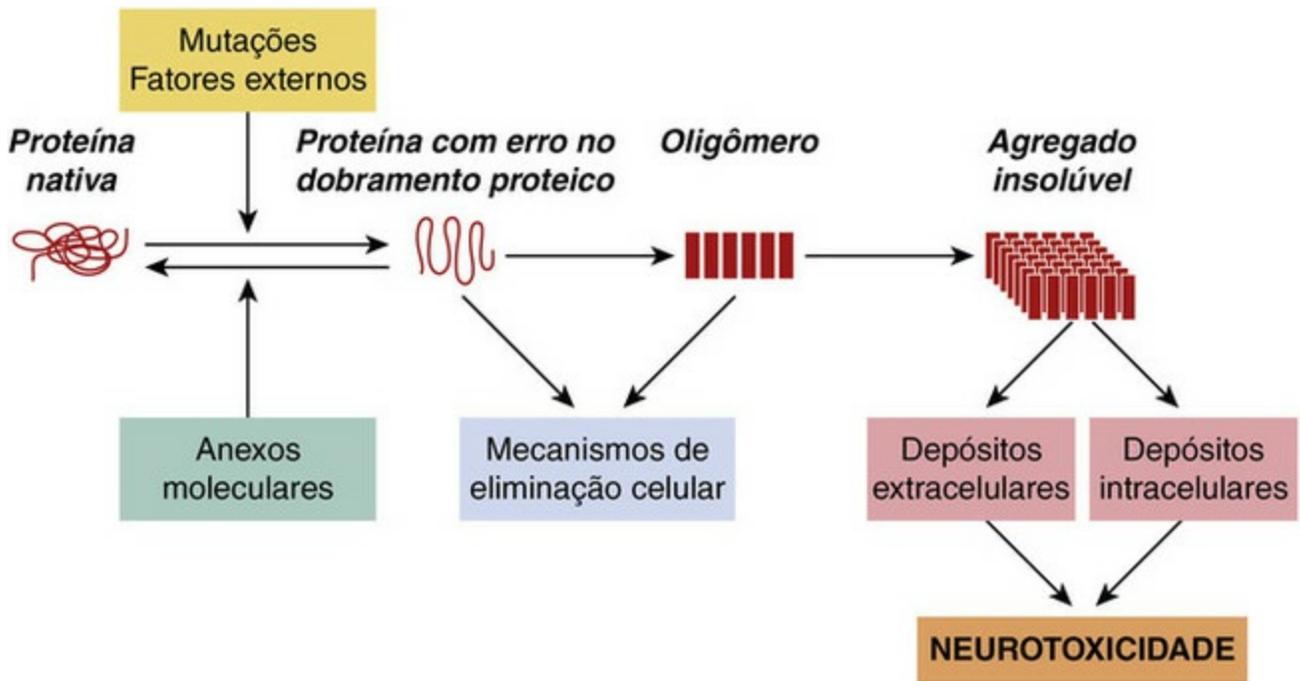


FIG. 40.1 Erros no dobramento (*misfolding*) proteico: um processo envolvido em muitas doenças neurodegenerativas crônicas.

As conformações com dobramentos proteicos errados podem ser geradas espontaneamente em velocidade lenta por toda a vida, de forma que os agregados acumulam-se gradualmente com a idade. No sistema nervoso, os agregados frequentemente formam estruturas distintas, conhecidas, em geral, como *depósitos amiloides*, que são visíveis ao microscópio e são característicos das doenças neurodegenerativas. Embora os mecanismos não estejam esclarecidos, tais agregados, ou os precursores proteicos com dobramentos proteicos errados, levam à morte neuronal. Os exemplos de doenças neurodegenerativas causadas por esses dobramentos proteicos anômalos e pelos agregados proteicos são mostrados na [Tabela 40.1](#).

Tabela 40.1

Exemplos de doenças neurodegenerativas associadas a dobramentos proteicos errados e agregação^a

Doença	Proteína	Patologia característica	Observações
Doença de Alzheimer	β -Amiloide (A β)	Placas amiloides	As mutações A β ocorrem nas raras formas familiares da doença de Alzheimer
	Tau	Emaranhados neurofibrilares	Implicados em outras patologias (“tauopatias”), bem como na doença de Alzheimer
Doença de Parkinson	α -sinucleína	Corpos de Lewy	As mutações da α -sinucleína ocorrem em alguns tipos de doença de Parkinson familiar
Doença de Creutzfeldt-Jakob	Proteína príon	Agregados insolúveis de proteínas príon	Transmitida pela infecção com proteína príon em seu estado dobrado erradamente (<i>misfolded</i>)
Doença de Huntington	Huntingtina	Sem lesões macroscópicas	Uma das várias alterações genéticas da “repetição de poliglutaminas”
Esclerose lateral amiotrófica (doença do neurônio motor)	Superóxido dismutase	Perda de neurônios motores	A superóxido dismutase mutada tende a formar agregados; a perda da função enzimática aumenta a suscetibilidade ao estresse oxidativo

^aAs alterações com agregados proteicos são, com frequência, conhecidas coletivamente como amiloidoses e afetam outros órgãos além do cérebro.

O cérebro possui certa variedade de mecanismos protetores que limitam o acúmulo desses agregados proteicos. Os principais envolvem a produção das proteínas “acompanhantes”, que se ligam às proteínas recém-sintetizadas ou com dobramentos proteicos errados e as encorajam a dobrar-se corretamente, e a reação de “ubiquitinação”, que prepara as proteínas para destruição dentro da célula. O acúmulo de depósitos proteicos ocorre quando esses mecanismos protetores são incapazes de evitá-los.

Mecanismos da morte neuronal

A lesão aguda das células faz com que elas sofram *necrose*, reconhecida patologicamente pelo inchaço celular, vacuolização e lise, e associada à sobrecarga de Ca²⁺ das células e lesão da membrana (pág. 484). As células necróticas tipicamente esvaziam seu conteúdo no tecido adjacente, evocando a resposta inflamatória. A inflamação crônica é característica de quase todas as alterações neurodegenerativas (Schwab & McGeer, 2008) e um possível alvo para a intervenção terapêutica.



Dobramentos proteicos errados

- Muitas doenças neurodegenerativas crônicas envolvem os dobramentos errôneos

(*misfoldings*) de formas normais ou mutadas de proteínas fisiológicas. Os exemplos incluem a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica e muitas doenças menos comuns.

- As proteínas com dobramentos proteicos errados são normalmente removidas por intermédio das vias de degradação intracelular, o que pode estar alterado nas doenças neurodegenerativas.
- As proteínas com dobramentos proteicos errados tendem a agregar-se, inicialmente como oligômeros solúveis e posteriormente como grandes agregados insolúveis que se acumulam intracelular ou extracelularmente como depósitos microscópicos, que são estáveis e resistentes à proteólise.
- As proteínas com dobramentos proteicos errados com frequência apresentam resíduos hidrofóbicos superficiais que promovem a agregação e a associação às membranas.
- Os mecanismos responsáveis pela morte neuronal são obscuros, porém há evidências de que tanto os agregados solúveis quanto os depósitos microscópicos podem ser neurotóxicos.

As células também podem morrer por *apoptose* ou morte celular programada (Cap. 5), um mecanismo mais lento essencial para muitos processos durante a vida, incluindo desenvolvimento, regulação imune e remodelação tecidual. A apoptose, bem como a necrose, ocorre tanto em doenças neurodegenerativas agudas (como o acidente vascular cerebral e o trauma craniocéfálico) como em doenças crônicas (como doença de Alzheimer e Parkinson; Okouchi *et al.*, 2007). A distinção entre necrose e apoptose, como processos que levam à neurodegeneração, não é absoluta, pois desafios como a excitotoxicidade e o estresse oxidativo podem ser suficientes para destruir as células diretamente ou, se menos intensos, induzi-las a sofrer apoptose. Ambos os processos, portanto, representam possíveis alvos para tratamento farmacológico neuroprotetor putativo. A interferência farmacológica nas vias apoptóticas pode tornar-se possível no futuro, porém no presente a maioria dos esforços está dirigida para os processos envolvidos na necrose celular e para a compensação farmacológica da perda neuronal.

Excitotoxicidade

A despeito de seu papel ubíquo como neurotransmissor, o **glutamato** é altamente tóxico para os neurônios, fenômeno denominado *excitotoxicidade* (Cap. 38). A baixa concentração de glutamato aplicada aos neurônios em cultura destrói as células, e o achado nos anos de 1970 de que o glutamato administrado oralmente produz neurodegeneração *in vivo* causou alarme considerável por causa do uso generalizado do glutamato como aditivo para “reforço do gosto” dos alimentos. A “síndrome do restaurante chinês” – um ataque agudo de rigidez de nuca e dor torácica – é bem conhecida, porém, até hoje, a possibilidade de neurotoxicidade mais séria é apenas hipotética.

A injeção local de *ácido cáínico*, um agonista do receptor de glutamato, é usada

experimentalmente para produzir lesões neurotóxicas. Ela age pela excitação dos neurônios locais liberadores de glutamato e pela liberação de glutamato, e, atuando nos receptores NMDA e também nos receptores metabotrópicos ([Cap. 38](#)), leva à morte neuronal.

A sobrecarga de cálcio é fator essencial na neurotoxicidade. Os mecanismos pelos quais isso ocorre e leva à morte celular são os seguintes ([Fig. 40.2](#)):

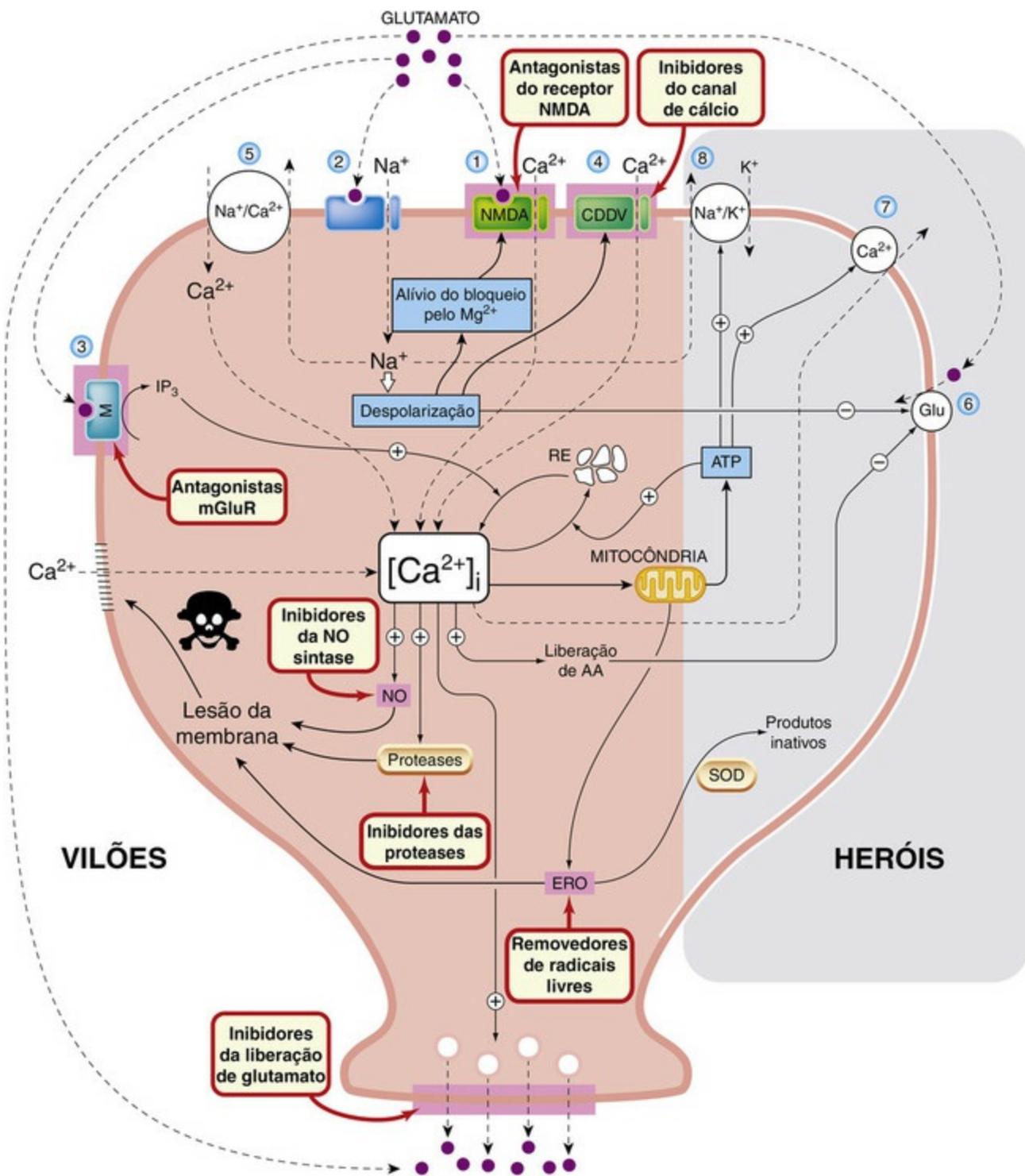


FIG. 40.2 Mecanismos da excitotoxicidade.

Os receptores de membrana, os canais iônicos e os transportadores, identificados pelos números 1-8, são discutidos no texto. Os possíveis locais de ação dos fármacos neuroprotetores (ainda sem valor clínico comprovado) estão destacados. Os mecanismos da esquerda (vilões) são os que favorecem a morte celular, enquanto os da direita (heróis) são protetores. Ver o texto para detalhes. AA, ácido araquidônico; RE, retículo endoplasmático; Glu, captação de glutamato; IP₃, trifosfato de inositol; mGluR, receptor metabotrópico de glutamato; NO, óxido nítrico; ERO, espécies reativas de oxigênio; SOD, superóxido dismutase; CCDV, canal de cálcio dependente de voltagem.

- O glutamato ativa os receptores NMDA, AMPA e metabotrópicos (locais 1, 2 e 3). A ativação dos receptores AMPA despolariza a célula, que remove o bloqueio pelo Mg²⁺ dos canais NMDA (Cap. 38), permitindo a entrada de Ca²⁺. A despolarização também abre os canais de cálcio dependentes de voltagem (local 4). Os receptores metabotrópicos provocam a liberação do Ca²⁺ intracelular a partir do retículo

endoplasmático. A entrada de Na^+ contribui ainda mais para a entrada de Ca^{2+} , estimulando a troca $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ (local 5). A despolarização inibe ou reverte a captação de glutamato (local 6), aumentando, assim, a concentração extracelular de glutamato.

- Os mecanismos que normalmente regulam o aumento na concentração do Ca^{2+} citosólico livre incluem o efluxo pela bomba de Ca^{2+} (local 7) e, indiretamente, pela bomba de Na^+ (local 8).
- A mitocôndria e o retículo endoplasmático agem como ralos capacitores para o Ca^{2+} e, normalmente, mantêm a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sob controle. Sobrecarregar os depósitos mitocondriais além de certo ponto, entretanto, atrapalha a função mitocondrial, reduzindo a síntese de ATP e reduzindo, assim, a energia disponível para as bombas de membrana e para o acúmulo de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático. A formação de espécies de oxigênio reativo também é aumentada. Isso representa o ponto de perigo em que a retroalimentação positiva exagera o processo.
- A $[\text{Ca}^{2+}]_i$ elevada afeta muitos processos; os principais, relevantes para a neurotoxicidade, são:
 - aumento da liberação de glutamato nos terminais nervosos;
 - ativação das proteases (calpaínas) e lipases, causando lesão da membrana;
 - ativação da óxido nítrico sintase; embora baixas concentrações de óxido nítrico sejam neuroprotetoras, concentrações elevadas, na presença de espécies reativas de oxigênio, geram o peroxinitrito e os radicais hidroxila livres, que lesam muitas biomoléculas importantes, incluindo os lipídeos da membrana, as proteínas e o DNA;
 - aumento da liberação de ácido araquidônico, que aumenta a produção de radicais livres e mediadores inflamatórios, e também inibe a captação de glutamato (local 6).

O glutamato e o Ca^{2+} são discutivelmente os dois sinais químicos mais presentes, extracelular e intracelularmente, respectivamente, subjacentes à função cerebral; portanto, é desconcertante que tal estrago citotóxico possa ser desencadeado quando eles saem de controle. Ambos estão estocados em quantidades perigosas nas organelas subcelulares, como granadas de mão em uma loja de munição. A defesa contra a excitotoxicidade é claramente essencial para que nossos cérebros tenham alguma possibilidade de manterem-se vivos. O metabolismo energético mitocondrial oferece uma linha de defesa (pág. 486), e o comprometimento da função mitocondrial, tornando os neurônios vulneráveis à lesão excitotóxica, pode ser um fator em várias patologias neurodegenerativas, incluindo a DP. Além do mais, a lesão na função mitocondrial pode levar à liberação de citocromo c, que é importante iniciador de apoptose.

O papel da excitotoxicidade na lesão cerebral isquêmica está bem estabelecido (pág. 486), e também se acredita que seja um fator nas outras doenças neurodegenerativas, como as que se discutem adiante.

▼ Há vários exemplos de patologias neurodegenerativas causadas por toxinas ambientais que agem como agonistas nos receptores de glutamato. O *ácido domoico* é um análogo do glutamato produzido por mexilhões, que foi identificado como a causa de deterioração epidêmica neurológica e mental grave em um grupo das Terras Novas, em 1987. Na ilha de Guam, uma síndrome combinando as características de demência, paralisia e DP foi relacionada com o aminoácido excitotóxico, β -metilamina-alanina, nas sementes de uma planta local. Desencorajar o consumo dessas sementes eliminou a doença quase por completo.

Infelizmente, esforços intensos, baseados nos mecanismos descritos anteriormente, para procurar fármacos eficazes para ampla gama de alterações neurodegenerativas nas quais se acredita que a excitotoxicidade desempenhe um papel importante, demonstraram muito pouco sucesso. O **riluzol** retarda, em certo nível, a deterioração dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica. O seu mecanismo de ação preciso não

está definido. A **memantina**, um composto inicialmente descrito há 40 anos, é antagonista fraco do receptor NMDA que promove pequena melhora dos casos moderados a graves de DA.

Apoptose

A apoptose pode ser iniciada por vários sinais da superfície celular (Cap. 5). A célula é sistematicamente desmantelada, e os resíduos contraídos são removidos pelos macrófagos sem causar inflamação. As células apoptóticas podem ser reconhecidas por técnica de coloração que detecta as rupturas características do DNA. Muitas vias de sinalização diferentes podem resultar em apoptose, porém em todos os casos a via final que resulta na morte da célula é a ativação de uma família de proteases (caspases), que inativa várias proteínas intracelulares. A apoptose neural é normalmente evitada pelos fatores de crescimento neuronal, incluindo o *fator de crescimento do nervo* e o *fator neurotrófico derivado do cérebro*, proteínas secretadas necessárias para a sobrevivência de diferentes populações de neurônios no SNC. Esses fatores de crescimento regulam a expressão de dois produtos gênicos Bax e Bcl-2, sendo Bax pró-apoptótico e Bcl-2, antiapoptótico (Cap. 5). O bloqueio da apoptose, interferindo em pontos específicos dessas vias, representa estratégia atrativa para o desenvolvimento de fármacos neuroprotetores, porém a ideia ainda tem de frutificar.

Estresse oxidativo

O cérebro tem uma alta necessidade energética, suprida quase inteiramente pela fosforilação oxidativa mitocondrial, gerando ATP e, ao mesmo tempo, reduzindo o O_2 molecular a H_2O . Em certas circunstâncias, espécies altamente reativas de oxigênio (ROS, do inglês, *reactive oxygen species*), por exemplo, radicais livres de oxigênio e hidroxilas e H_2O_2 , podem ser geradas como produtos colaterais desse processo (Coyle & Puttfarcken, 1993; Barnham *et al.*, 2004). O estresse oxidativo é o resultado da produção excessiva dessas espécies reativas. Elas também podem ser produzidas como produto colateral de outras vias bioquímicas, incluindo a síntese de óxido nítrico e o metabolismo do ácido araquidônico (que estão implicados na excitotoxicidade; ver pág. 484), bem como a função mista do sistema P450 mono-oxidase (Cap. 9). Sem antagonismo, os radicais reativos de oxigênio atacam muitas moléculas-chave, incluindo enzimas, lipídeos da membrana e DNA. Durante os episódios de reperfusão tecidual após isquemia (p. ex., no AVC), os leucócitos podem exacerbar esse problema ao liberarem os seus próprios produtos citotóxicos à base de oxigênio. Não é de surpreender que existam mecanismos de defesa, na forma de enzimas, tais como a *superóxido dismutase* (SOD) e a *catalase*, bem como antioxidantes, tais como o ácido ascórbico, a glutatona e o α -tocoferol (vitamina E), que normalmente mantêm essas espécies reativas sob controle. Algumas citocinas, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF)- α , que é produzido em situações de isquemia cerebral ou de inflamação (Cap. 18), exercem efeito protetor, parcialmente por

aumentar a expressão da SOD. Os animais transgênicos sem receptores TNF mostram aumento de suscetibilidade à isquemia cerebral. As mutações do gene que codifica a SOD (Fig. 40.2) estão associadas a uma forma progressiva de doença neurodegenerativa conhecida como *esclerose lateral amiotrófica* (ALS, do inglês, *amyotrophic lateral sclerosis*, conhecida também como doença do neuromotor), uma doença parálitica fatal, resultante da degeneração progressiva dos neurônios motores; e um camundongo transgênico expressando SOD mutada desenvolve condição similar.² O acúmulo de agregados da SOD mutada com enoveladuras proteicas erradas também pode contribuir para a neurodegeneração.

A mitocôndria desempenha papel central no metabolismo energético, e sua falha leva ao estresse oxidativo. Os danos à mitocôndria levam à liberação de citocromo c no citosol, o que também inicia a apoptose. Portanto, a integridade da mitocôndria é essencial para a sobrevivência neuronal, e a disfunção mitocondrial é vista como o principal fator em muitas alterações neurodegenerativas (Itoh *et al.*, 2013). É possível que mutações acumuladas ou herdadas nas enzimas, tais como as da cadeia respiratória mitocondrial, levem a aumento congênito ou relacionado com a idade na suscetibilidade ao estresse oxidativo, que se manifesta em diferentes tipos de doença neurodegenerativa herdada (tais como a doença de Huntington) e na degeneração relacionada com a idade.

O estresse oxidativo é tanto causa quanto consequência da inflamação (Cap. 6), a qual é característica comum das doenças neurodegenerativas, e acredita-se que contribua para o dano neuronal (Schwab & McGeer, 2008).

Os muitos possíveis alvos para intervenção terapêutica, como os fármacos neuroprotetores, são mostrados na Figura 40.2.

Lesão cerebral isquêmica

Depois da doença cardíaca e do câncer, os acidentes vasculares cerebrais são a causa mais comum de morte na Europa e na América do Norte, e os 70% que não são fatais são a causa mais comum de incapacidade. Aproximadamente 85% dos acidentes vasculares são *isquêmicos*, usualmente causados por trombose de uma importante artéria cerebral. Os restantes são *hemorrágicos*, causados por ruptura de uma artéria cerebral. Aterosclerose é a causa subjacente usual dos dois tipos.



Excitotoxicidade e estresse oxidativo

- Os aminoácidos excitatórios (p. ex., glutamato) podem causar morte neuronal.
- A excitotoxicidade está associada principalmente à ativação dos receptores NMDA, porém outros tipos de receptores dos aminoácidos excitatórios também contribuem.
- A excitotoxicidade resulta de aumento sustentado na concentração intracelular de Ca^{2+} (sobrecarga de Ca^{2+}).
- A excitotoxicidade pode ocorrer em condições patológicas (p. ex., isquemia cerebral, epilepsia) nas quais ocorre liberação excessiva de glutamato. Também pode ocorrer

quando são administradas substâncias químicas como o **ácido caínico**.

- O Ca^{2+} intracelular aumentado causa morte celular por vários mecanismos, incluindo ativação de proteases, formação de radicais livres e peroxidação lipídica. A formação de óxido nítrico e de ácido araquidônico também está envolvida.
- Vários mecanismos agem normalmente para proteger os neurônios contra a excitotoxicidade; os principais são os sistemas de transporte do Ca^{2+} , a função mitocondrial e a produção de removedores de radicais livres.
- O estresse oxidativo refere-se a situações (p. ex., hipóxia) nas quais os mecanismos protetores estão comprometidos; acumulam-se espécies reativas de oxigênio e os neurônios tornam-se mais suscetíveis à lesão excitotóxica.
- A excitotoxicidade causada por substâncias químicas ambientais pode contribuir para algumas alterações neurodegenerativas.
- As medidas destinadas a reduzir a excitotoxicidade incluem o uso de antagonistas do glutamato, fármacos bloqueadores dos canais de cálcio e removedores de radicais livres; nenhum ainda comprovado para uso clínico.
- A disfunção mitocondrial, associada ao envelhecimento, a toxinas ambientais e a anormalidades genéticas, leva ao estresse oxidativo, e é uma característica comum às doenças neurodegenerativas.

Fisiopatologia

A interrupção do suprimento sanguíneo para o cérebro inicia a cascata de eventos neuronais mostrada na [Figura 40.2](#), que leva, por sua vez, a consequências mais tardias, incluindo edema e inflamação cerebrais, que também podem contribuir para a lesão cerebral. Lesão adicional pode ocorrer após a reperfusão,³ por causa da produção de espécies reativas de oxigênio, quando a oxigenação é restaurada. A lesão pela reperfusão pode ser um componente importante nos pacientes com acidentes vasculares cerebrais. Esses processos secundários, geralmente, levam horas para desenvolverem-se, oferecendo uma janela de oportunidade para a intervenção terapêutica. A lesão produzida pela oclusão de uma importante artéria cerebral consiste em uma região central na qual os neurônios sofrem rapidamente necrose irreversível, circundada por uma penumbra de tecido comprometido, no qual a inflamação e a morte celular apoptótica se desenvolvem, no período de várias horas. Presume-se que o tratamento neuroprotetor oferecido em algumas horas pode inibir essa lesão secundária na área de penumbra.

A excitotoxicidade do glutamato desempenha papel crítico na isquemia cerebral. A isquemia causa despolarização dos neurônios e a liberação de grandes quantidades de glutamato. Ocorre acúmulo de Ca^{2+} , parcialmente como resultado da ação do glutamato nos receptores NMDA, e tanto a entrada de Ca^{2+} quanto a morte celular seguida à isquemia são inibidas pelos fármacos que bloqueiam os receptores ou canais NMDA ([Cap. 38](#)). O óxido nítrico também é produzido em quantidades muito maiores que as resultantes da atividade neuronal normal (*i.e.*, em níveis que são tóxicos, em vez de

moduladores).

Enfoques terapêuticos

O único fármaco aprovado para o tratamento dos acidentes vasculares cerebrais é o ativador do plasminogênio tecidual recombinante, **alteplase**, administrado por via intravenosa, que ajuda a restaurar o fluxo sanguíneo pela dissolução do trombo (Cap. 24). Um teste controlado mostrou que ele não reduzia a mortalidade (cerca de 8%), mas trouxe benefício funcional significativo para os pacientes que sobreviveram. Para ser eficaz, ele tem de ser administrado em cerca de 3 horas desde o início do evento trombótico. Além disso, ele não deve ser administrado nos 15% dos casos em que a causa é a hemorragia e não a trombose, portanto, a realização de tomografia computadorizada (TC) é essencial. Essas exigências limitam gravemente a utilização dos agentes fibrinolíticos para o tratamento de acidente vascular cerebral, exceto quando instalações de resposta rápida especializada estão disponíveis. A utilização precoce de técnicas cirúrgicas na remoção de coágulos, em conjunto com o alteplase, tem aumentado nos centros especializados de tratamento de AVC grave.

Um enfoque preferível seria o uso de agentes neuroprotetores, visando à recuperação das células na região de penumbra da lesão, que, de outra forma, provavelmente morrerão. Nos modelos animais envolvendo oclusão de artéria cerebral, muitos fármacos, visando aos mecanismos mostrados na [Figura 40.2](#) (para não mencionar muitos outros que foram testados com base em teorias mais estratosféricas), agem dessa maneira para reduzir o tamanho do infarto. Estes incluem antagonistas do glutamato, inibidores dos canais de cálcio e sódio, removedores dos radicais livres, fármacos anti-inflamatórios, inibidores das proteases e outros (Green *et al.*, 2008). Aparentemente quase tudo funciona nestes modelos animais. No entanto, nenhum dos fármacos testados em mais de 100 ensaios clínicos foi eficaz. A lista desanimadora de fracassos inclui os bloqueadores dos canais de cálcio e sódio (p. ex., **nimodipino**, **fosfenitoína**), antagonistas do receptor NMDA (**selfotel**, **eliprodil**, **dextrometorfano**), fármacos que inibem a liberação de glutamato (análogos da adenosina, **lobeluzol**), fármacos que exacerbam os efeitos do GABA (p. ex., **clormetiazol**), antagonistas 5-TH, quelantes metálicos e vários removedores de radicais livres (p. ex., **tirilazade**). Ainda existe a esperança de que os antagonistas dos receptores mGlu1 ou os moduladores alostéricos negativos sejam eficazes no tratamento dos danos cerebrais isquêmicos.

Os ensaios clínicos controlados nos pacientes com acidentes vasculares cerebrais são problemáticos e muito dispendiosos, parcialmente por causa da grande variabilidade de desfechos em termos de recuperação funcional, o que significa que grandes grupos de pacientes (tipicamente milhares) precisam ser observados por vários meses. A necessidade de começar o tratamento em algumas horas desde o início da crise é um problema adicional.

Uma área promissora é o uso de dosagens sub-anestésicas de **xenônio**, que possui características de um antagonista dos receptores NMDA (Cap. 41), em associação com a hipotermia no tratamento de lesões cerebrais induzidas por hipóxia nos recém-nascidos

(Esencan *et al.*, 2013).

O tratamento do acidente vascular cerebral não é, certamente, pelo menos até agora, uma história de sucesso farmacológico, e as esperanças médicas repousam mais na prevenção (p. ex., controlando a pressão sanguínea, administrando aspirina e evitando a aterosclerose) do que no tratamento.⁴



Acidente vascular cerebral

- Associado à trombose ou à hemorragia (menos comumente) intracerebral, resultando em morte rápida dos neurônios por necrose no centro da lesão, seguida de degeneração mais gradual (horas) das células na penumbra, por causa da excitotoxicidade e da inflamação.
- A recuperação funcional espontânea ocorre em grau altamente variável.
- Embora muitos tipos de fármacos que interferem na excitotoxicidade sejam capazes de reduzir o tamanho do infarto nos animais experimentais, nenhum destes foi comprovadamente eficaz nos seres humanos.
- O ativador do plasminogênio tecidual recombinante (**alteplase**), que dissolve os coágulos sanguíneos, é benéfico se administrado até 3 horas; antes da sua administração, deve ser excluída a hipótese de AVC hemorrágico através de imagiologia.

Doença de alzheimer

A perda da capacidade cognitiva com a idade é considerada um processo normal, cuja velocidade e extensão são muito variáveis. A DA foi originalmente definida como demência pré-senil, porém hoje parece que a mesma patologia está subjacente à demência⁵ independentemente da idade do início do quadro. A DA refere-se à demência que não tem causa antecedente, tal como acidente vascular cerebral, trauma craniano ou álcool. Sua ocorrência aumenta agudamente com a idade, de cerca de 5% aos 65 para 90% ou mais aos 95. Até recentemente, a demência relacionada com a idade era considerada o resultado da perda padrão dos neurônios que normalmente ocorre durante a vida, possivelmente acelerada por suprimento sanguíneo insuficiente acoplado à aterosclerose. Os estudos nas três últimas décadas, no entanto, revelaram mecanismos genéticos e moleculares subjacentes à DA (Querfurth & LaFerla, 2010). Esses avanços aumentaram as esperanças de tratamentos mais eficazes, mas o sucesso mostrou-se escorregadio.

Patogênese da doença de alzheimer

A doença de Alzheimer está associada a encolhimento do cérebro e perda localizada de neurônios, principalmente no hipocampo e na parte basal do prosencéfalo. A perda de

neurônios colinérgicos no hipocampo e no córtex frontal é característica da doença, e acredita-se que esteja por trás da deficiência cognitiva e da perda da memória de curto prazo que ocorrem na DA. Dois aspectos microscópicos são característicos da doença, especificamente as *placas amiloides* extracelulares, consistindo em depósitos extracelulares amorfos da proteína β -amiloide (conhecida como $A\beta$), e *aglomerados neurofibrilares* intraneuronais, compreendendo filamentos de uma forma fosforilada de uma proteína associada ao microtúbulo (Tau). Esses dois depósitos são agregados proteicos que resultam da enoveladura errada das proteínas nativas, como discutido anteriormente. Eles aparecem também em cérebros normais, embora em menor número. O aparecimento precoce da proteína amiloide pressagia o desenvolvimento da DA, embora os sintomas possam não se desenvolver por muitos anos. O processamento alterado da proteína amiloide, a partir de seu precursor (*precursor da proteína amiloide*, PPA) é hoje reconhecido como a chave na patogênese da DA. Essa conclusão está baseada em várias linhas de evidências, particularmente a análise genética de certos tipos, relativamente raros, de DA familiar, nos quais as mutações do gene PPA, ou de outros genes (p. ex., presenilinas e receptor relacionado com a sortilina 1) que controlam o processamento amiloide, foram descobertas. O gene PPA está no cromossomo 21, que está duplicado na síndrome de Down, na qual uma demência precoce DA-símile ocorre em associação à superexpressão de PPA.

▼ Os depósitos amiloides consistem em agregados de $A\beta$ (Fig. 40.3), contendo 40 ou 42 segmentos residuais de PPA, gerados pela ação das proteases c específicas (*secretases*). A $A\beta_{40}$ é produzida normalmente em pequenas quantidades, enquanto a $A\beta_{42}$ é produzida em grandes quantidades, como resultado das mutações genéticas mencionadas anteriormente. Ambas as proteínas se agregam para formar as *placas amiloides*, porém a $A\beta_{42}$ mostra tendência maior que a $A\beta_{40}$ para fazê-lo e parece ser a principal culpada na formação de amiloide. PPA é uma proteína de membrana com 770 aminoácidos, expressa normalmente por muitas células, incluindo os neurônios do SNC. A clivagem por α -secretase libera o grande domínio extracelular como *PPA solúvel*, que se acredita servir para a função trófica fisiológica. A formação da $A\beta$ envolve a clivagem em dois pontos diferentes, incluindo um no domínio intramembranoso do PPA, pelas β e γ -secretases (Fig. 40.3). A γ -secretase é uma enzima desajeitada – na verdade, um grande complexo intramembranoso de várias proteínas – que não tem precisão e corta o PPA em diferentes pontos no domínio transmembrana, gerando fragmentos $A\beta$ de diferentes extensões, incluindo $A\beta_{40}$ e 42. As mutações nessa região do gene PPA afetam o ponto preferido de clivagem, tendendo a favorecer a formação da $A\beta_{42}$. As mutações dos genes não relacionados da pré-senilina resultam em aumento da atividade da γ -secretase, porque as proteínas pré-senilinas formam parte do complexo γ -secretase. Essas diferentes mutações relacionadas com a DA aumentam a relação $A\beta_{42}:A\beta_{40}$, que pode ser detectada no plasma, servindo como um marcador da DA familiar. As mutações em outro gene, aquele para a proteína transportadora de lipídeos ApoE4, que facilita a clivagem de oligômeros $A\beta$, também predispõem à DA, provavelmente porque a forma mutante

das proteínas ApoE4 são menos eficazes nessa função.

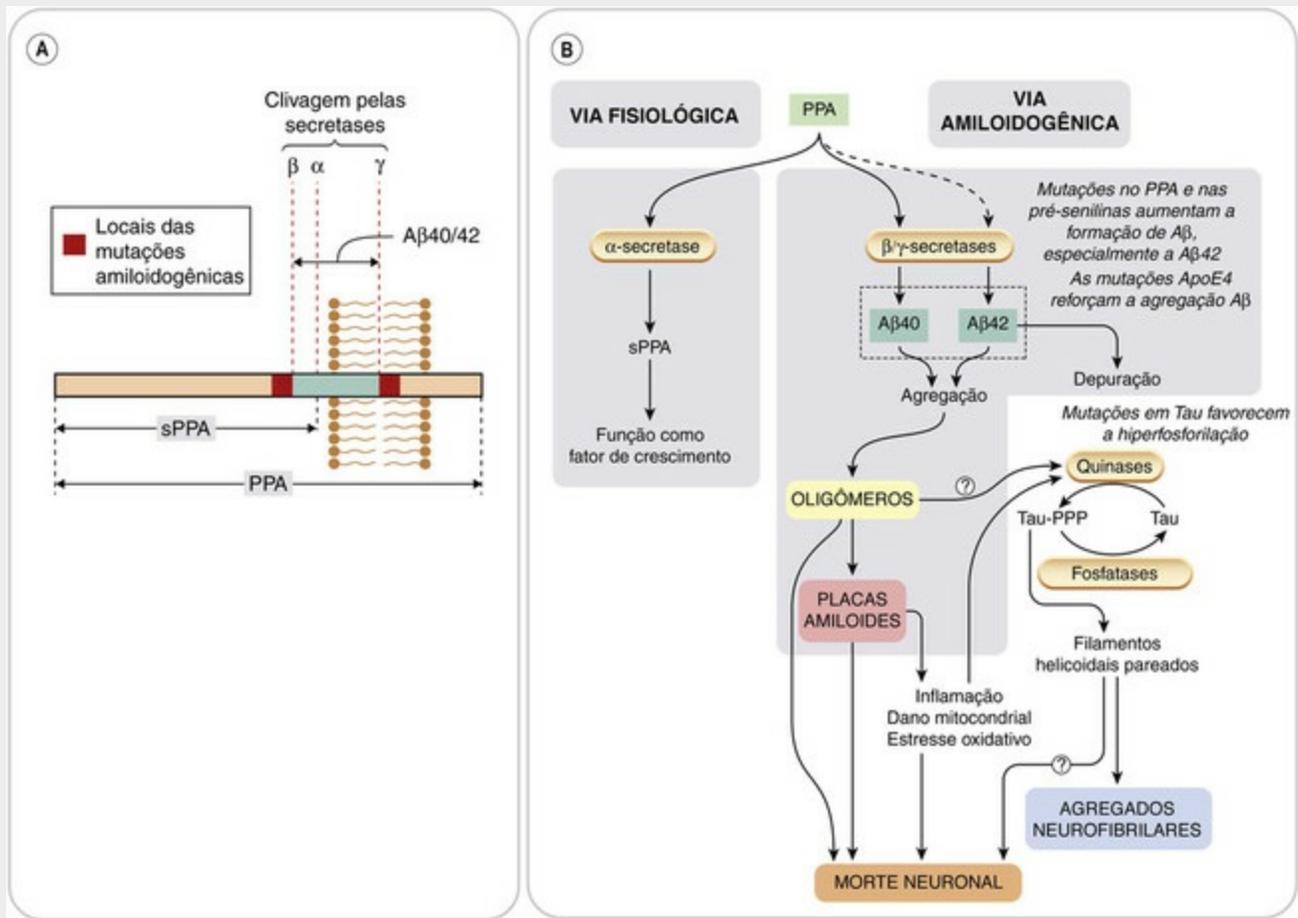


FIG. 40.3 Patogênese da doença de Alzheimer.

[A] Estrutura do precursor da proteína amiloide (PPA), mostrando a origem do PPA secretado (sPPA) e a proteína amiloide A β . As regiões envolvidas nas mutações amiloidogênicas descobertas em alguns casos de doença de Alzheimer familiar são mostradas flanqueando a sequência A β . A clivagem do PPA envolve três proteases: as secretases α , β e γ . A α -secretase produz PPA solúvel, enquanto as β e γ -secretases geram a proteína amiloide A β . A γ -secretase pode cortar em diferentes pontos, gerando peptídeos A β de extensões variadas, incluindo A β 40 e A β 42, tendo a última uma alta tendência para se agregar como placas amiloides. [B] Processamento do PPA. A principal via “fisiológica” origina o sPPA, que exerce várias funções tróficas. A clivagem do PPA em diferentes locais origina a A β , sendo a forma predominante a A β 40, que é fracamente amiloidogênica. As mutações no PPA ou nas pré-senilinas aumentam a proporção de PPA, que é degradado através da via amiloidogênica, assim como a proporção convertida para a forma A β 42, mais fortemente amiloidogênica. A agregação da A β é prejudicada por mutações no gene *apoE4*. A hiperfosforilação da Tau resulta na dissociação desta dos microtúbulos para formar filamentos helicoidalmente pareados, os quais aumentam a toxicidade A β .

Não está esclarecido exatamente como o acúmulo de A β causa a neurodegeneração e se a lesão é causada pelos monômeros ou oligômeros A β solúveis ou pelas placas amiloides. Existem algumas evidências de que as células morrem por apoptose, embora a resposta inflamatória também seja evidente. A expressão das mutações Alzheimer nos animais transgênicos (Götz & Ittner, 2008) provoca a formação de placas e a neurodegeneração, bem como aumenta a suscetibilidade dos neurônios do SNC a outros desafios, tais como a isquemia, a excitotoxicidade e o estresse oxidativo, e essa vulnerabilidade aumentada pode ser a causa da neurodegeneração progressiva na

DA. Esses modelos transgênicos são potencialmente de grande valor no teste dos fármacos terapêuticos apontados para retardar o processo neurodegenerativo.

A outra personagem principal no palco bioquímico é a *Tau*, a proteína da qual os agregados neurofibrilares são compostos (Fig. 40.3). Seu papel na neurodegeneração é obscuro, embora “tauopatias” similares ocorram em muitas patologias neurodegenerativas (Brunden *et al.*, 2009; Hanger *et al.*, 2009). A Tau é um constituinte normal dos neurônios, estando associada aos microtúbulos intracelulares, que servem como trilhos para os materiais transportados ao longo dos axônios nervosos. Na DA e em outras tauopatias, ela se torna anormalmente fosforilada pela ação de várias quinases, incluindo a glicogênio sintetase quinase 3 β (GSK-3 β) e a proteína quinase dependente de ciclina 5 (CDK5), e dissocia-se de microtúbulos para ser depositada intracelularmente como *filamentos helicoidais pareados* com aspecto microscópico característico. Quando as células morrem, esses filamentos se agregam como *agregados neurofibrilares* extracelulares. A fosforilação da Tau é reforçada pela presença de A β , possivelmente pela ativação de quinases. Ao contrário, a Tau hiperfosforilada favorece a formação de depósitos de amiloide. Não está certo se a hiperfosforilação e o depósito intracelular de Tau prejudicam a célula, embora se saiba que a fosforilação Tau prejudica o transporte axonal rápido, um processo que depende dos microtúbulos.

Perda dos neurônios colinérgicos

Embora alterações em muitos sistemas transmissores tenham sido observadas, principalmente nas medidas *post-mortem* do tecido cerebral na DA, a perda relativamente seletiva de neurônios colinérgicos nos núcleos prosencefálicos basais (Cap. 39) é característica. Essa descoberta, feita em 1976, trouxe a implicação de que abordagens farmacológicas para restaurar a função colinérgica poderiam ser factíveis, levando ao uso de inibidores da colinesterase para tratar a DA (ver adiante).

A atividade da acetilcolintransferase, o conteúdo de acetilcolina e o transporte de acetilcolinesterase e de colina no córtex e no hipocampo estão consideravelmente reduzidos na DA, porém não em outras alterações, como na depressão ou na esquizofrenia. A densidade dos receptores muscarínicos, determinada por estudos de ligação (*binding*), não está afetada, porém os receptores nicotínicos, particularmente no córtex, estão reduzidos. A razão para a perda seletiva dos neurônios colinérgicos resultante da formação de A β não é conhecida.

Enfoques terapêuticos

A revelação do mecanismo de neurodegeneração na DA ainda tem de resultar em tratamentos capazes de retardá-lo. Atualmente, os inibidores da colinesterase (Cap. 13) e a **memantina** são os únicos fármacos aprovados para o tratamento da DA. Muitos outros enfoques foram explorados, com base na hipótese de amiloide, assim como outras ideias para a neuroproteção (Spencer *et al.*, 2007), até o momento sem sucesso nos testes clínicos.⁶



Doença de Alzheimer

- A doença de Alzheimer (DA) é uma demência relacionada com a idade, distinta da demência vascular associada a infartos cerebrais.
- As principais características patológicas da DA compreendem placas amiloides, agregados neurofibrilares e perda de neurônios (particularmente neurônios colinérgicos na parte basal do prosencéfalo).
- As placas amiloides consistem em agregados de fragmentos $A\beta$ do precursor da proteína amiloide (PPA), uma proteína normal da membrana neuronal, produzida pela ação das β e γ -secretases. A DA está associada à formação excessiva de $A\beta$, resultando em neurotoxicidade.
- A DA familiar (rara) resulta de mutações no gene PPA ou nos genes da pré-senilina (envolvidos na função da γ -secretase), ambos causando aumento da formação de $A\beta$.
- Mutações na lipoproteína ApoE4 aumentam o risco de desenvolvimento de DA, provavelmente por interferirem na depuração de $A\beta$.
- Os agregados neurofibrilares compreendem agregados intracelulares de uma forma altamente fosforilada de uma proteína neuronal normal (Tau). A Tau hiperfosforilada e a $A\beta$ atuam sinergicamente para causar a neurodegeneração.
- Acredita-se que a perda de neurônios colinérgicos responda por muitas das deficiências de aprendizado e da memória na DA.

Inibidores da colinesterase

A **tacrina**, o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da DA, foi investigada com base em que o reforço da transmissão colinérgica poderia compensar a deficiência colinérgica. Os ensaios mostraram modestas melhoras nos testes de memória e de cognição em cerca de 40% dos pacientes com DA, porém sem melhoras em outras medidas funcionais que afetam a qualidade de vida. A tacrina deve ser administrada quatro vezes por dia e produz efeitos adversos colinérgicos, tais como náusea e cólicas abdominais, bem como hepatotoxicidade, em alguns pacientes; portanto, ela está distante do fármaco ideal. Compostos mais recentes, que também apresentam eficácia limitada, porém são mais efetivos que a tacrina na melhora da qualidade de vida, incluem **donepezila**, **rivastigmina** e **galantamina** (Tabela 40.2). Esses fármacos produzem melhora mensurável, embora leve, na função cognitiva nos pacientes com DA, porém esta pode ser muito pequena para ser significativa em termos de vida diária.

Tabela 40.2

Inibidores da colinesterase usados no tratamento da doença de Alzheimer^a

Fármaco	Tipo de inibição	Duração da ação e dosagem	Principais efeitos colaterais	Observações
Tacrina	Afeta tanto AChE quanto BuChE Não é seletiva para SNC	~ 6 h 2-3 vezes por dia com dosagem oral	Efeitos adversos colinérgicos (dor abdominal, náusea, diarreia/hepatotoxicidade)	O primeiro anticolinesterásico a mostrar-se efetivo na doença de Alzheimer É necessário monitorar a toxicidade hepática
Donepezila	Seletivo para AChE, SNC	~ 24 h Uma vez por dia, dosagem oral	Efeitos adversos colinérgicos leves	–
Rivastigmina	Seletivo para SNC	~ 8 h Duas vezes por dia, dosagem oral	Os efeitos adversos colinérgicos tendem a diminuir com a continuação do tratamento	Aumento gradual da dose para minimizar os efeitos colaterais
Galantamina	Afeta tanto AChE quanto BuChE Reforça também a ativação do receptor nicotínico da acetilcolina por um mecanismo alostérico	~ 8 h Duas vezes por dia, dosagem oral	Poucos efeitos adversos	–

AChE, acetilcolinesterase; BuChE, butirilcolinesterase.

^aNível similar de benefício clínico para todos os fármacos. Sem evidências clínicas de retardo no processo patológico, embora testes em animais sugiram a diminuição da A β e da formação de placas por um mecanismo não relacionado com a inibição da colinesterase.

Há algumas evidências dos estudos laboratoriais de que os inibidores da colinesterase podem agir de alguma maneira para reduzir a formação ou a neurotoxicidade da A β , e, portanto, retardam a progressão da DA, bem como produzem benefícios sintomáticos. Os ensaios clínicos, no entanto, mostraram apenas uma pequena melhora na função cognitiva, sem efeito na progressão da doença.

Outros fármacos apontados para a melhora da função colinérgica, que estão sendo investigados, incluem outros inibidores da colinesterase e uma variedade de agonistas dos receptores muscarínicos e nicotínicos. Até agora, a falta de seletividade dos agonistas muscarínicos ortostéricos tem impedido a sua utilização no tratamento de doenças do SNC devido à incidência de efeitos adversos, mas existe esperança quanto ao desenvolvimento de moduladores positivos alostéricos (Cap. 3) que sejam seletivos (p. ex., aos receptores M₁).

Memantina

O outro fármaco aprovado no tratamento da DA é a **memantina**, um antagonista

oralmente ativo dos receptores NMDA. Foi originalmente apresentado como um fármaco antiviral e reapresentado como um inibidor potencial da excitotoxicidade. Surpreendentemente, produz uma ligeira melhora cognitiva nas formas moderadas e graves da DA, mas não aparenta ter efeitos de neuroproteção. Provavelmente, funciona através da inibição seletiva da ativação excessiva e patológica do receptor NMDA, ao mesmo tempo que preserva mais ativação fisiológica. Apresenta uma meia-vida plasmática longa, e os efeitos adversos incluem dores de cabeça, tonturas, sonolência, constipação, falta de ar e hipertensão, bem como uma série de outros efeitos menos comuns. O potencial de outros fármacos que atuam como agonistas ou moduladores alostéricos nos receptores NMDA na melhoria da cognição é discutido em [Collingridge et al. \(2013\)](#).



Usos clínicos de fármacos na demência

- Os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas NMDA melhoram de forma detectável o comprometimento cognitivo nos ensaios clínicos, porém apresentam efeitos adversos significativos e são de uso clínico limitado. Eles não foram capazes de retardar a neurodegeneração.
- A eficácia é monitorizada periodicamente em cada paciente, e a administração é continuada apenas quando se acredita que o fármaco esteja agindo quando se julga que seu efeito, retardando a deterioração funcional e comportamental, supera os efeitos adversos.

Inibidores da acetilcolinesterase

- **Donepezila, galantamina, rivastigmina.** A tacrina é também eficaz, mas pode causar lesão hepática. Efeitos adversos colinérgicos podem ser um problema.
- Usados na doença de Alzheimer de leve a moderada.

Antagonistas do receptor NMDA

- Por exemplo: **memantina** ([Cap. 38](#)).
- Usados na doença de Alzheimer de moderada a grave.

Inibição da neurodegeneração

▼ Para a maioria das alterações discutidas neste capítulo, incluindo a DA, o “cálice sagrado”, que até então nos escapa, seria um fármaco que retardasse a neurodegeneração. Embora tenham sido identificados vários alvos bem caracterizados, tais como a formação de A β pelas β e γ secretases e neurotoxicidade pela A β , em conjunto com uma variedade de modelos animais transgênicos de DA nos quais os compostos podem ser testados, os subsequentes ensaios clínicos dos fármacos que têm por alvo estes processos têm sido desanimadores ([Corbett et al., 2012](#)). Foram identificados inibidores da β e γ secretase. Embora sejam eficazes na redução de

formação de A β , aparentemente pioram as alterações cognitivas. Alguns demonstraram ser tóxicos para o sistema imunitário e para o trato gastrointestinal, e o seu desenvolvimento foi interrompido.

Os inibidores de quinases têm como objetivo prevenir a fosforilação de Tau e também têm sido investigados (Brunden *et al.*, 2009). O grande número de locais de fosforilação e as diferentes quinases fazem com que esse seja um caminho difícil.

Um novo enfoque engenhoso foi iniciado por Schenk *et al.* (1999), que imunizaram camundongos transgênicos com DA com a proteína A β e descobriram que isso não apenas evitava, como também revertia a formação de placas. Os ensaios clínicos iniciais nos seres humanos tiveram de ser interrompidos pelas complicações neuroinflamatórias. Ensaios clínicos mais recentes com anticorpos monoclonais contra A β foram desapontadores, mas é possível que os tratamentos com anticorpos tenham sido administrados muito tarde e que, se tivessem sido feitos mais cedo, talvez pudessem ter apresentado um benefício terapêutico.

Estudos epidemiológicos sugerem que alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs; ver Cap. 26) usados sistematicamente no tratamento da artrite reduziram a probabilidade de desenvolver DA. Essa ideia foi corroborada por numerosos estudos animais nos quais modelos genéticos de ratos, sem determinados subtipos de receptor da prostaglandina, demonstraram resistência a modelos experimentais de doenças neurodegenerativas. Infelizmente, ensaios clínicos com vários AINEs não apresentaram provas de benefícios consistentes (Breitner *et al.*, 2011). De fato, os AINEs podem apresentar efeitos adversos nas fases tardias da DA, mas, em pacientes assintomáticos, o **naproxeno** pode reduzir a incidência de DA no longo prazo.

As placas A β ligam-se ao cobre e ao zinco, e a remoção desses íons metálicos promove a dissolução das placas. O fármaco amebicida **clioquinol** é um agente quelante de metal que provoca a regressão dos depósitos amiloides nos modelos de DA em animais e mostrou algum benefício nos ensaios clínicos iniciais. O próprio clioquinol tem efeitos tóxicos conhecidos nos seres humanos, que restringem seu uso clínico de rotina, porém agentes quelantes de metal menos tóxicos estão em investigação.

A diminuição dos fatores de crescimento (particularmente do fator de crescimento do nervo) pode contribuir para a perda dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo na DA. A administração de fatores de crescimento no cérebro não é um tratamento realístico de rotina, porém enfoques alternativos, tais como o implante de células desenhadas para secretar o fator de crescimento do nervo, estão em investigação.

Outros métodos. Incluem o desenvolvimento de novos fármacos, bem como a utilização de fármacos atualmente usados no tratamento de outras condições não relacionadas (Corbett *et al.*, 2012).

Novos antagonistas, potentes e seletivos, dos receptores H₃ podem melhorar a cognição na DA (Brioni *et al.*, 2011). Também podem aumentar o estado de vigília e ser utilizados no tratamento da narcolepsia (Cap. 48).

O **levetiracetam**, um anticonvulsivante com um novo mecanismo de ação, pode abrandar o desenvolvimento da DA.

Estudos de corte longitudinais sugerem que o tratamento da hipertensão pode estar relacionado com uma redução da incidência da DA ([Corbett et al., 2012](#)). As razões não são claras, mas podem estar relacionadas com uma redução nos processos inflamatórios no cérebro.

O **caprilideno** (triglicerídeo do ácido caprílico) é feito a partir do óleo de côco.⁷ É degradado no corpo para liberar cetonas que providenciam uma fonte de energia alternativa à glicose. Há algumas provas de que a utilização da glicose na DA é deficitária. Poderá ser útil na DA ligeira a moderada para melhorar a memória e a função cognitiva, mas não reverte a degeneração neuronal.

A **latrepirdina** está a ser sujeita a ensaios clínicos no tratamento da DA. Possui uma farmacologia complexa e ainda é necessário determinar quais das suas ações são responsáveis por algum benefício terapêutico.

Estudos observacionais sugerem que as estatinas podem prevenir a demência, mas tal não foi confirmado prospectivamente em ensaios clínicos.

⁷Por vezes é referido como “medicamento-alimento”.

Doença de parkinson

Características da doença de parkinson

A doença de Parkinson (revisão de [Schapira, 2009](#)) é uma alteração progressiva dos movimentos que ocorre principalmente no idoso. Os sintomas principais são:

- supressão dos movimentos voluntários (*bradicinesia*), decorrente, em parte, da rigidez muscular e, em parte, da inércia inerente do sistema motor, o que significa que a atividade motora é difícil de parar, bem como de começar;
- tremor em repouso, começando usualmente nas mãos (tremor do tipo “contar dinheiro”), que tende a diminuir durante a atividade voluntária;
- rigidez muscular, detectável como o aumento na resistência passiva ao movimento do membro;
- grau variável de comprometimento cognitivo.

Os pacientes parkinsonianos andam com a característica marcha arrastada. Eles acham difícil começar e, uma vez em progresso, não conseguem parar ou mudar de direção com rapidez. A DP está comumente associada a demência, depressão e disfunção autônoma, porque o processo degenerativo não está confinado apenas aos núcleos da base, e sim afeta também outras partes do cérebro. Os sintomas não motores podem surgir antes dos sintomas motores e são frequentemente predominantes nas fases tardias da doença.

A doença de Parkinson ocorre com frequência sem causa subjacente óbvia, porém pode ser o resultado de isquemia cerebral, encefalite viral ou outros tipos de lesão patológica. Os sintomas também podem ser induzidos por fármacos, sendo os principais envolvidos aqueles que reduzem a quantidade de dopamina no cérebro (p. ex., **reserpina**; ver [Cap. 14](#)) ou que bloqueiam os receptores de dopamina (p. ex., fármacos antipsicóticos tais

como a **clorpromazina**; ver [Cap. 46](#)). Há raros casos de DP familiar, e várias mutações gênicas foram identificadas, incluindo aquelas que codificam a *sinucleína* e a *parquína* (pág. 492). As mutações do gene LRRK2 (quinase de repetição rica em leucina) também foram associadas à DP. O estudo dessas mutações gênicas deu algumas pistas sobre o mecanismo subjacente ao processo neurodegenerativo.

Alterações neuroquímicas

A doença de Parkinson afeta os núcleos da base, e sua origem neuroquímica foi descoberta em 1960, por Hornykiewicz, que mostrou que o conteúdo de dopamina da substância negra e do corpo estriado ([Cap. 39](#)) nos cérebros *post-mortem* dos pacientes com DP era extremamente baixo (usualmente, menos que 10% do normal), associado à perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e à degeneração dos terminais nervosos no estriado.⁸ Os neurônios que contêm outras monoaminas, tais como a noradrenalina e a 5-hidroxitriptamina, também são afetados. Perda gradual de dopamina ocorre ao longo de vários anos, e os sintomas da DP aparecem apenas quando o conteúdo de dopamina do estriado caiu a 20%-40% do normal. As lesões do trato nigroestriado ou a depleção induzida quimicamente da dopamina nos animais de experimentação também produzem os sintomas de DP. O sintoma mais claramente relacionado com a deficiência de dopamina é a *bradicinesia*, que ocorre imediata e invariavelmente nos animais lesionados. A rigidez e o tremor envolvem alterações neuroquímicas mais complexas de outros transmissores (particularmente acetilcolina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e GABA), bem como da dopamina. Nas lesões experimentais, duas consequências secundárias seguem-se à lesão do trato nigroestriado, especificamente a hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos remanescentes, que mostra aumento na velocidade de renovação do transmissor e aumento no número de receptores de dopamina, o que produz um estado de hipersensibilidade pela desnervação ([Cap. 12](#)). O estriado expressa principalmente receptores D₁ (excitatórios) e D₂ (inibitórios) ([Cap. 39](#)), porém poucos receptores D₃ e D₄. Um diagrama simplificado do circuito neuronal envolvido e das vias primariamente comprometidas na DP e na doença de Huntington é mostrado na [Figura 40.4](#).

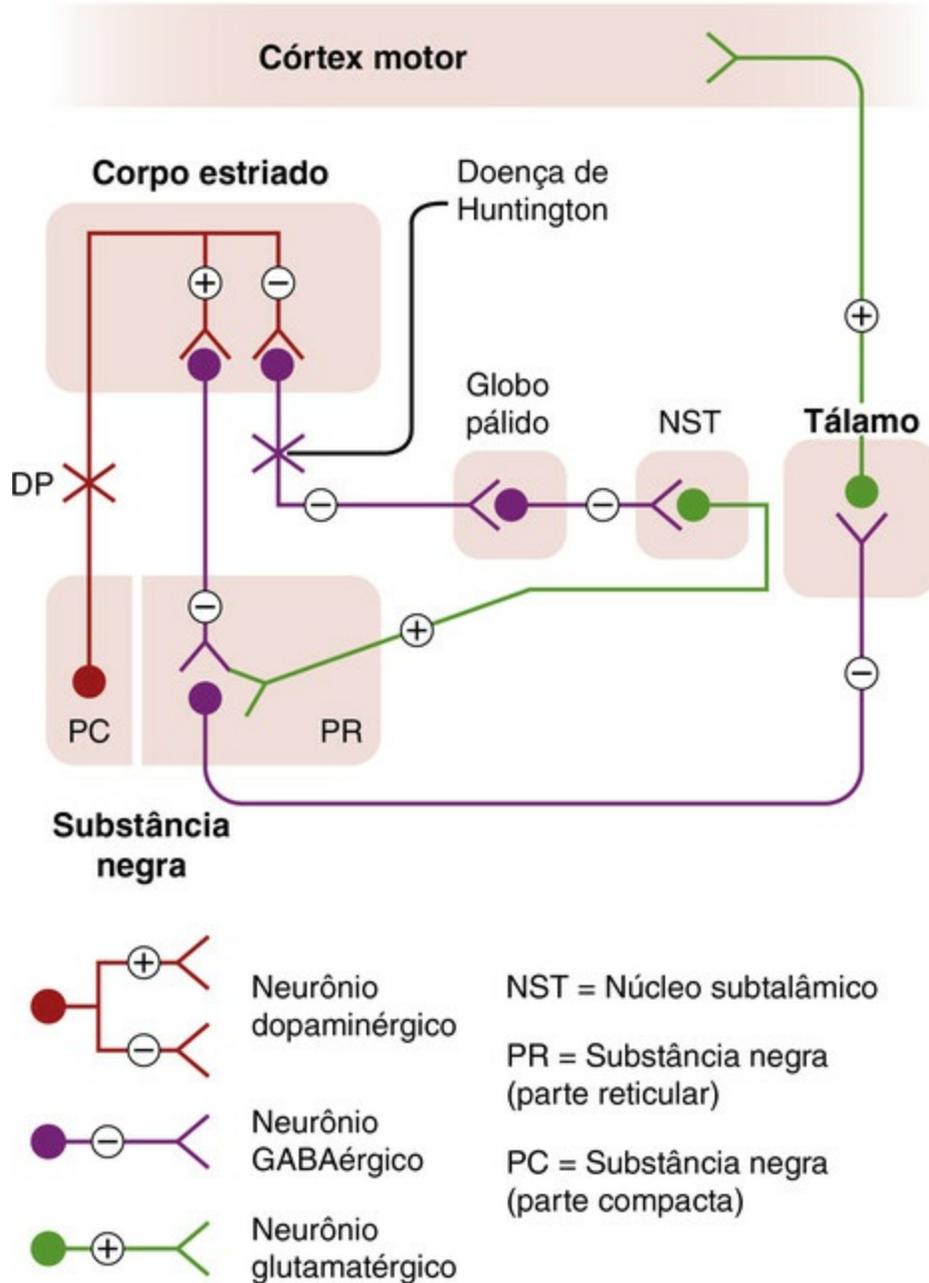


FIG. 40.4 Diagrama simplificado da organização do sistema motor extrapiramidal e os defeitos que ocorrem na doença de Parkinson (DP) e na doença de Huntington.

Normalmente, a atividade dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais provoca excitação dos neurônios estriatonigrais e inibição dos neurônios do estriado, que se projetam para o globo pálido. Por causa das diferentes vias envolvidas, a atividade dos neurônios GABAérgicos na substância negra é suprimida, liberando a restrição sobre o tálamo e sobre o córtex, causando estimulação motora. Na DP, a via dopaminérgica da substância negra (parte compacta), até o estriado, está comprometida. Na doença de Huntington, a via GABAérgica estriadopalidal está comprometida, produzindo efeitos opostos às alterações na DP.

Os interneurônios colinérgicos do corpo estriado (não mostrados na Fig. 40.4) estão também envolvidos na DP e na doença de Huntington. A liberação de acetilcolina do estriado é fortemente inibida pela dopamina, e sugere-se que a hiperatividade desses neurônios colinérgicos contribua para os sintomas da DP. O oposto ocorre na doença de Huntington, e ambas as estratégias terapêuticas apontadas para redefinir o equilíbrio entre os neurônios dopaminérgicos e colinérgicos são, até certo ponto, benéficas.

Patogênese da doença de parkinson

Como nas outras alterações neurodegenerativas, a lesão neuronal na DP é causada por enoveladura proteica errada e agregação proteica, ajudadas e incitadas por outros vilões familiares, especificamente excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e apoptose. Os aspectos da patogênese e dos modelos animais da DP estão descritos por [Duty & Jenner \(2011\)](#).

Neurotoxinas

Uma nova luz foi lançada sobre a possível etiologia da DP por um evento accidental. Em 1982, um grupo de jovens viciados na Califórnia desenvolveu subitamente uma forma excepcionalmente grave de DP (conhecida como a síndrome do “viciado congelado”), e a causa foi rastreada até o composto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), que era um contaminante na preparação ilegal de um substituto da heroína ([Langston, 1985](#)). A MPTP causa destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados em várias espécies, e produz um estado DP-símile nos primatas. A MPTP é convertida em um metabólito tóxico, MPP⁺, pela enzima monoamino-oxidase (MAO, especificamente através do subtipo MAO-B localizado nas células gliais; ver [Caps. 14 e 47](#)). A MPP⁺ é captada pelo sistema de transporte da dopamina e, assim, age seletivamente nos receptores dopaminérgicos; ela inibe as reações de oxidação mitocondrial, produzindo estresse oxidativo. A MPTP parece ser seletiva na destruição dos neurônios nigroestriados e não afeta neurônios dopaminérgicos em nenhum outro lugar – a razão para isso é desconhecida. Também é menos eficaz nos ratos do que nos primatas, no entanto, os ratos apresentaram alguma suscetibilidade. A **selegilina**, um inibidor seletivo da MAO-B, impede a neurotoxicidade induzida pela MPTP, bloqueando sua conversão a MPP⁺. A selegilina é também usada no tratamento da DP ([pág. 495](#)); inibindo a metabolização da dopamina, ela também poderia agir bloqueando a ativação metabólica de uma substância MPTP-símile putativa endógena ou ambiental, envolvida na causa da DP. É possível que a própria dopamina seja a culpada, porque a oxidação da dopamina origina metabólitos potencialmente tóxicos. Independentemente de a ação da MPTP refletir ou não a patogênese natural da DP, o modelo MPTP é uma ferramenta experimental muito útil para testar possíveis tratamentos.

O comprometimento da função mitocondrial é uma característica da doença nos seres humanos. Vários herbicidas, como o **rotenone**, que inibem seletivamente a função mitocondrial, causam uma síndrome DP-símile nos animais. A DP em seres humanos é mais comum nas áreas agrícolas que nas cidades, sugerindo que toxinas ambientais podem ser um fator na sua causa.

Aspectos moleculares

▼ A doença de Parkinson, bem como várias outras alterações neurodegenerativas, está associada ao desenvolvimento de agregados proteicos intracelulares, conhecidos como *corpos de Lewy*, em várias partes do cérebro. Eles consistem, na sua maior parte, em α -sinucleína, uma proteína sináptica presente em grandes quantidades nos cérebros normais. Fatos recentes sugerem que a α -sinucleína pode atuar como uma proteína

príon (pág. 496) e que a DP é, na verdade, uma doença causada por príons (Poewe *et al.*, 2012). A α -sinucleína normalmente apresenta uma estrutura em hélice α . No entanto, em determinadas circunstâncias, tal como uma duplicação ou triplicação genética ou mutação genética, pode sofrer uma mudança conformacional e apresentar uma estrutura em folhas β que é polimerizada e vai formar agregados tóxicos e placas amiloides. Ocorrem mutações em tipos raros da DP hereditária (pág. 493). Crê-se que a alteração conformacional e a agregação tornem a proteína resistente à degradação nas células, fazendo com que se acumule nos corpos de Lewy. Os pacientes de Parkinson que receberam transplantes de neurônios dopaminérgicos fetais (pág. 495), com o passar do tempo, desenvolveram corpos de Lewy nos neurônios transplantados. Presume-se que a α -sinucleína alterada tenha migrado dos tecidos originais para os tecidos transplantados.

É possível (Lotharius & Brundin, 2002) que a função normal da α -sinucleína esteja relacionada com a reciclagem da vesícula sináptica e que a forma alterada perca essa funcionalidade, o que resulta em comprometimento do armazenamento vesicular da dopamina. Isso pode levar ao aumento na dopamina citosólica, cuja degradação produz espécies reativas de oxigênio e, com isso, a neurotoxicidade. Consistente com a hipótese da α -sinucleína, outra mutação associada à DP (*parkina*) também envolve uma proteína que participa na degradação intracelular das proteínas degeneradas.



Doença de Parkinson

- É uma doença degenerativa que compromete os gânglios da base, causando hipocinesia, tremor em repouso e rigidez muscular, frequentemente acompanhada de demência e disfunção autônoma.
- Está associada a agregados de α -sinucleína (uma proteína normalmente envolvida com a reciclagem de vesículas) na forma de corpos de Lewy característicos.
- Frequentemente é idiopática, porém pode ser consequente a um acidente vascular cerebral ou infecção viral; pode ser induzida por fármacos (antipsicóticos). Podem também ocorrer, raramente, formas hereditárias, em associação a diversas mutações genéticas, incluindo a α -sinucleína.
- Associada à degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigro-estriado que dá origem aos sintomas motores, bem como a uma neurodegeneração mais generalizada que resulta em demência e depressão.
- Pode ser induzida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), uma neurotoxina que afeta neurônios dopaminérgicos. Neurotoxinas ambientais similares, assim como fatores genéticos, podem estar implicadas na doença de Parkinson humana.

▼ Outras mutações gênicas que foram identificadas como fatores de risco para a DP

de início precoce codificam proteínas envolvidas na função mitocondrial, tornando as células mais suscetíveis ao estresse oxidativo. Assim, quadro similar à patogênese da DA emerge lentamente. A α -sinucleína com erro no enovelamento proteico, facilitada pela superexpressão, pelas mutações genéticas ou possivelmente por fatores ambientais, acumula-se na célula como resultado do comprometimento da degradação proteica (resultado da parquína defeituosa) na forma dos corpos de Lewy, os quais, por mecanismos desconhecidos, comprometem a sobrevivência da célula. Se o estresse oxidativo for aumentado, como resultado de isquemia, venenos mitocondriais ou mutações de certas proteínas mitocondriais, o resultado é a morte da célula.

Tratamento farmacológico da doença de parkinson

Atualmente, os principais fármacos usados (Fig. 40.5) são:

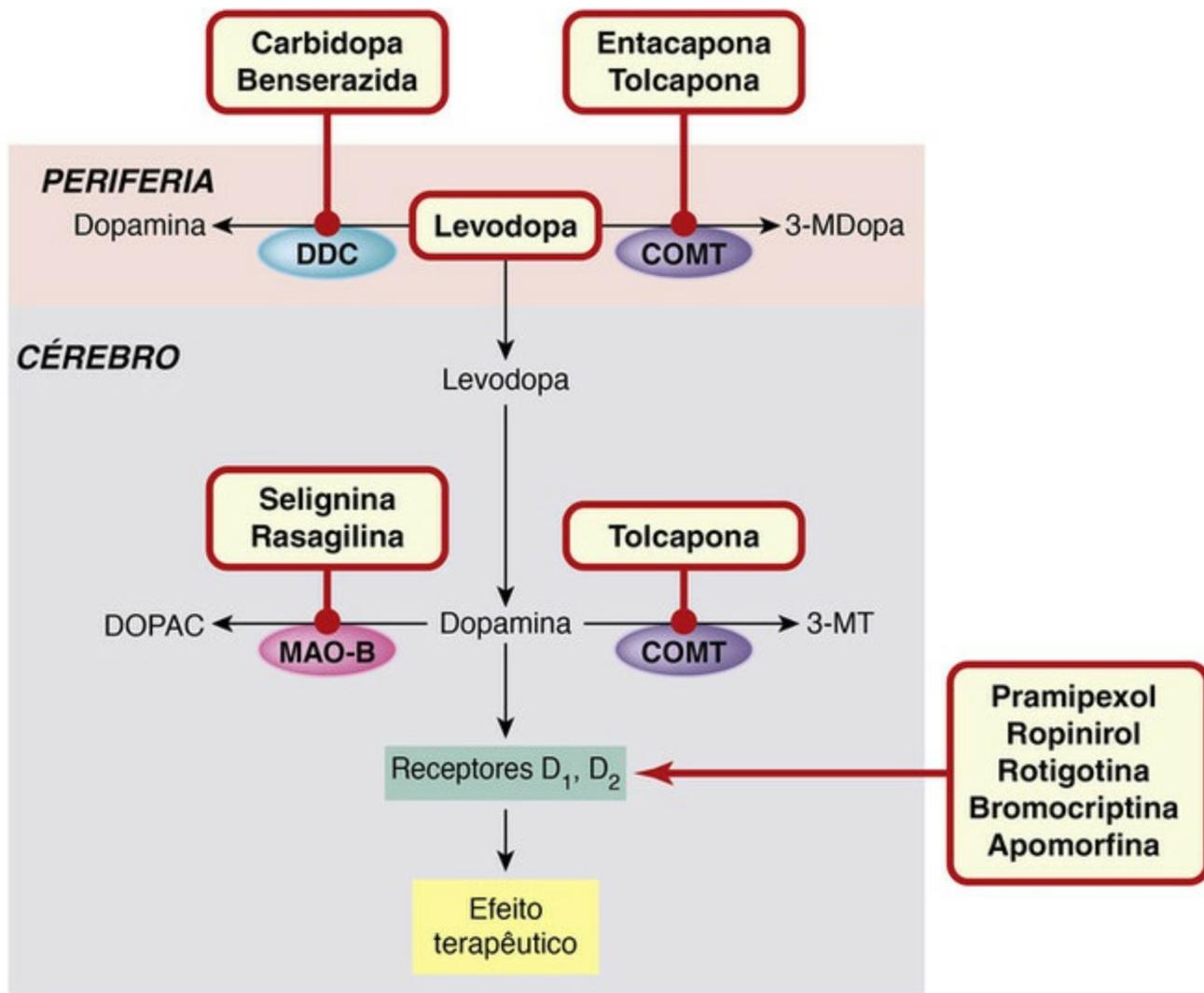


FIG. 40.5 Locais de ação dos fármacos utilizados no tratamento de doença de Parkinson. A levodopa penetra no cérebro e é convertida em dopamina (o neurotransmissor deficiente). A inativação da levodopa na periferia é impedida pelos inibidores de DDC e COMT. A inativação no cérebro é impedida pelos inibidores COMT e MAO-B. Os agonistas da dopamina atuam diretamente nos receptores estriatais de dopamina. 3-MDopa, 3-metoxidopa; 3-MT, 3-metoxitirosina; COMT, catecol-O-metil transferase; DDC, DOPA decarboxilase; DOPAC, ácido di-hidroxifenilacético; MAO-B, monoamino-oxidase B.

- **levodopa** (em geral, em combinação com **carbidopa** e **entacapona**);
- agonistas da dopamina (p. ex., **pramipexol**, **ropinirol**, **bromocriptina**);
- os inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B) (p. ex., **selegilina**, **rasagilina**);
- antagonistas dos receptores muscarínicos da acetilcolina (p. ex., **orfenadrina**, **prociclidina** e **trihexifenidilo**) são ocasionalmente usados.

Nenhum dos fármacos usados para tratar a DP afeta a progressão da doença. Para revisões gerais das abordagens atuais e futuras, ver [Schapira \(2009\)](#) e [Poewe et al. \(2012\)](#).

Levodopa

A **levodopa** é o tratamento de primeira linha para a DP e é combinada com um inibidor da dopa descarboxilase, ou **carbidopa** ou **benserazida**, que reduz a dose necessária em cerca de 10 vezes, e diminui os efeitos adversos periféricos. Ela é bem absorvida no intestino delgado, processo que depende de transporte ativo, embora muito dela seja inativado pela MAO na parede do intestino. A meia-vida plasmática é curta (cerca de 2

horas). Foram desenvolvidos compostos orais e subcutâneos de liberação lenta. A conversão da dopamina na periferia, que de outra maneira responderia por cerca de 95% da dose de levodopa e causaria efeitos adversos problemáticos, é amplamente impedida pelo inibidor da dopadescarboxilase. A descarboxilação ocorre rapidamente no interior do cérebro, porque os inibidores da dopadescarboxilase não penetram a barreira hematoencefálica. Não se sabe se o efeito depende de aumento na liberação de dopamina por uns poucos neurônios dopaminérgicos sobreviventes ou de uma “inundação” da sinapse com dopamina formada em outro local. Como os agonistas sintéticos da dopamina (pág. 494) são igualmente efetivos, a última explicação é mais provável, e os estudos com animais sugerem que a levodopa pode agir mesmo quando não estejam presentes terminais nervosos dopaminérgicos. Por outro lado, a eficácia terapêutica da levodopa diminui à medida que a doença avança; assim, parte de sua ação pode depender da presença de neurônios dopaminérgicos funcionais. A combinação de levodopa com o inibidor da dopadescarboxilase com um inibidor da catecol-O-metil transferase (COMT) (p. ex., **entacapona** ou **tolcapona**, ver [Cap. 14](#)), para inibir sua degradação, é usada nos pacientes com problemas de flutuações motoras no “final da dose”.

Eficácia terapêutica

Cerca de 80% dos pacientes mostram melhora inicial com a levodopa, particularmente da rigidez e da bradicinesia, e cerca de 20% têm as funções motoras restauradas até o normal. Com o tempo, a efetividade da levodopa declina gradualmente ([Fig. 40.6](#)). Em um estudo típico com 100 pacientes tratados com levodopa por 5 anos, apenas 34 estavam melhor do que no início do ensaio; 32 pacientes tinham morrido e 21 tinham se retirado do ensaio. É provável que a perda de efetividade reflita principalmente a progressão natural da doença, porém a infrarregulação dos receptores e outros mecanismos compensatórios podem também contribuir. Não há evidências de que a levodopa possa de fato acelerar o processo neurodegenerativo pela superprodução de dopamina, como se suspeitou em bases teóricas. De maneira geral, a levodopa aumenta a expectativa de vida dos pacientes com DP, provavelmente como resultado da melhora da função motora, embora alguns sintomas (p. ex., disfagia, declínio cognitivo) não apresentem melhoras.

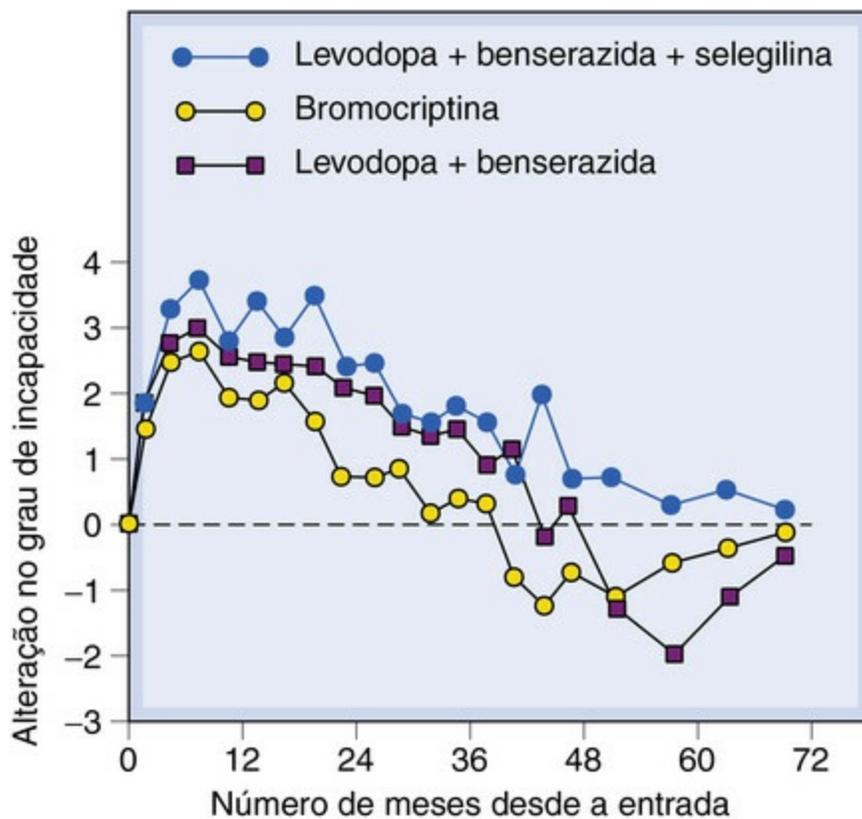


FIG. 40.6 Comparação entre levodopa/benserazida, levodopa/benserazida/selegilina e bromocriptina na progressão dos sintomas da doença de Parkinson. Os pacientes (249-271, em cada grupo de tratamento) foram avaliados com uma escala padrão de grau de incapacidade. Antes do tratamento, a taxa média de declínio foi de 0,7 unidade/ano. Os três tratamentos produziram melhora nos graus iniciais por 2-3 anos, porém o efeito declinou, ou por causa da refratariedade aos fármacos, ou pela progressão da doença. A bromocriptina pareceu levemente menos efetiva que os regimes com levodopa, e houve maior taxa de abandono por causa dos efeitos adversos neste grupo. (De Parkinson's Disease Research Group 1993 Br Med J 307, 469-472.)

Efeitos adversos

Existem dois tipos principais de efeitos adversos:

1. Movimentos involuntários (discinesia), que não aparecem inicialmente, porém desenvolvem-se na maioria dos pacientes depois de 2 anos do início do tratamento com levodopa. Esses movimentos afetam usualmente a face e os membros e podem tornar-se muito graves. Eles ocorrem no momento do pico do efeito terapêutico, e a margem entre o benefício e o efeito discinético torna-se progressivamente mais estreita. A levodopa é de ação curta, e a flutuação da concentração plasmática do fármaco pode favorecer o desenvolvimento das discinesias, uma vez que os agonistas da dopamina com ação mais prolongada são menos problemáticos nesse aspecto.
2. Rápidas flutuações no estado clínico, em que a bradicinesia e a rigidez podem subitamente piorar por período de alguns minutos a algumas horas e, em seguida, melhorar novamente. Esse "efeito liga-desliga" (*on-off*) não é visto nos pacientes com DP não tratada ou com outros fármacos anti-DP. O "efeito desliga" (*off*) pode ser tão súbito que o paciente para durante a deambulação e se sente preso naquele lugar ou fica incapacitado de levantar de uma cadeira, tendo se sentado normalmente alguns momentos antes. Assim como as discinesias, o problema

parece refletir a flutuação da concentração plasmática da levodopa, e sugere-se que, conforme a doença avança, a capacidade dos neurônios de armazenar dopamina é perdida, de maneira que o benefício terapêutico da levodopa depende cada vez mais da formação contínua de dopamina extraneuronal, o que exige suprimento contínuo de levodopa. O uso de preparações com liberação sustentada ou a coadministração de inibidores da COMT, como a **entacapona**, podem ser feitos para contrabalançar as flutuações na concentração plasmática de levodopa.

Além desses efeitos adversos de desenvolvimento lento, a levodopa produz vários efeitos agudos, que são experimentados pela maioria dos pacientes no início, porém tendem a desaparecer depois de algumas semanas. Os principais são os seguintes:

- Náusea e anorexia. A **domperidona**, um agonista da dopamina que atua na zona do gatilho do quimorreceptor (onde a barreira hematoencefálica é permeável), porém não tem acesso aos núcleos da base, pode ser útil para evitar esse efeito.
- Hipotensão. A hipotensão postural é um problema em alguns pacientes.
- Efeitos psicológicos. Aumentando a atividade da dopamina no cérebro, a levopoda pode produzir uma síndrome esquizofrenia-símile ([Cap. 46](#)), com delírios e alucinações. Mais comumente, em cerca de 20% dos pacientes, ela causa confusão, desorientação, insônia ou pesadelos.

Agonistas da dopamina

A **bromocriptina**, a **pergolida** e a **cabergolina** apresentam uma ligeira maior seletividade pelos receptores $D_{2/3}$ do que pelos receptores D_1 ([Cap. 39](#)). A bromocriptina, que inibe a liberação de prolactina pela adeno-hipófise, foi inicialmente introduzida para o tratamento da galactorreia e da ginecomastia ([Cap. 33](#)). Embora seja eficaz no controle dos sintomas da DP, a sua utilidade é limitada pelos efeitos adversos, tais como náuseas e vômitos, sonolência e risco de reações fibróticas nos pulmões, retroperitônio e pericárdio. Essas desvantagens levaram à sua substituição por **pramipexol** e **ropinirol**, que são seletivos para $D_{2/3}$ e mais bem tolerados, e não mostram flutuações na eficácia associada à levodopa. Entretanto, eles causam sonolência e às vezes alucinações, e evidências recentes sugerem que eles podem levar à predisposição de comportamento compulsivo, como vício em apostas,⁹ em alimentos e excesso sexual, relacionado com a função de “recompensa” da dopamina ([Cap. 49](#)).

Uma desvantagem dos atuais agonistas da dopamina é a sua curta meia-vida plasmática (6-8 horas), necessitando de dosagem três vezes por dia, embora formulações de liberação lenta diária estejam disponíveis.

A **rotigotina** é um agente mais novo, entregue como adesivo transdérmico, com eficácia e efeitos adversos similares.

A **apomorfina**, administrada como injeção, às vezes é utilizada para controlar o “efeito desliga” com a levodopa. Devido à sua potente ação emética, deve ser combinada com um fármaco antiemético oral. Apresenta outros efeitos adversos graves (alterações de humor e comportamentais, disritmias cardíacas e hipotensão) e é a última escolha, caso todos os outros fármacos falhem.

Inibidores da mao-b

A **seleginina** é inibidor seletivo para a MAO-B,¹⁰ que não tem os efeitos periféricos adversos dos inibidores não seletivos da MAO usados para tratar a depressão (Cap. 47) e, em contraste com eles, não provoca a “reação ao queijo” ou interage tão frequentemente com outros fármacos. A inibição da MAO-B protege a dopamina da degradação intraneuronal e foi, em princípio, usada como adjunto da levodopa. Os ensaios clínicos de longo prazo mostraram que a combinação de seleginina e levodopa era mais efetiva que a levodopa sozinha para o alívio dos sintomas e prolongamento da vida. O reconhecimento do papel da MAO-B na neurotoxicidade (pág. 492) sugeriu que a seleginina podia ser neuroprotetora, em vez de meramente reforçar a ação da levodopa, porém isso não é sustentado pelos estudos clínicos. Um ensaio clínico em larga escala (Fig. 40.6) não mostrou diferenças quando a seleginina foi adicionada ao tratamento com levodopa/benserazida. A seleginina é metabolizada a anfetamina e às vezes causa excitação, ansiedade e insônia. A **rasagilina**, um fármaco muito semelhante, não apresenta esse efeito adverso e pode, de alguma forma, retardar a progressão da doença, assim como aliviar os sintomas (Olanow *et al.*, 2009). A **safinamida**, atualmente sujeita a ensaios clínicos, é um novo fármaco que inibe tanto a MAO-B quanto a síntese de dopamina.

Outros fármacos usados na doença de parkinson

Amantadina

▼ A amantadina foi introduzida como fármaco antiviral, e, em 1969, descobriu-se por acidente que ela era benéfica na DP. Muitos possíveis mecanismos para sua ação foram sugeridos com base na evidência neuroquímica de aumento na liberação de dopamina, inibição da captação de aminas ou ação direta nos receptores de dopamina. Mais recentemente, apresentou-se uma ação antagonista nos receptores NMDA através da estabilização do estado fechado do canal, e isso pode constituir um novo alvo para os fármacos usados na doença de Parkinson.

A amantadina é menos eficaz que a levodopa ou a bromocriptina no tratamento da DP, mas é eficaz na redução da discinesia induzida pelo tratamento prolongado com levodopa (pág. 493).

Antagonistas da acetilcolina

▼ Por mais de um século, até que a levodopa fosse descoberta, a atropina e os fármacos relacionados eram a principal forma de tratamento da DP. Os receptores muscarínicos da acetilcolina exercem efeito inibitório nos terminais nervosos dopaminérgicos, cuja supressão compensa a falta de dopamina. Os efeitos adversos dos antagonistas muscarínicos – boca seca, constipação, comprometimento da visão, retenção urinária – são problemáticos, e hoje esses antagonistas são raramente usados, exceto para tratar os sintomas parkinsonianos nos pacientes que recebem fármacos

antipsicóticos (que são antagonistas da dopamina e, assim, anulam o efeito da L-dopa; ver [Cap. 46](#)).

Novas abordagens farmacológicas

▼ Os novos potenciais tratamentos da DP incluem antagonistas dos receptores A_{2A} de adenosina (p. ex., **istradefilina** e **preladenant**), antagonistas dos receptores 5-HT_{1A} (p. ex., **sarizotan**) e antagonistas do receptor do glutamato ou moduladores alostéricos negativos (que atuam nos receptores mGluR5, AMPA ou NMDA), bem como os novos inibidores de COMT. Para mais informações, ver [Poewe et al. \(2012\)](#).

Transplante neural, terapia genética e estimulação cerebral

▼ A doença de Parkinson foi a primeira doença neurodegenerativa na qual o transplante neural foi tentado, em 1982, em meio a grande publicidade. Várias abordagens com transplantes foram tentadas, baseadas na injeção de células fetais dissociadas (neuroblastos) diretamente no estriado. Os ensaios clínicos nos pacientes com DP envolveram principalmente injeção de neurônios do mesencéfalo de fetos humanos abortados. Embora tenha sido demonstrado que tais transplantes sobreviveram e estabeleceram ligações dopaminérgicas funcionais, recentemente essa abordagem deixou de ser utilizada. Alguns pacientes desenvolveram sérias discinesias, possivelmente pela superprodução de dopamina. O uso de material fetal é, com certeza, bastante difícil (usualmente, células de cinco ou mais fetos são necessárias para um transplante), e as esperanças para o futuro repousam principalmente na possibilidade de se desenvolverem transplantes de células-tronco ([Lindvall & Kokaia, 2009](#); [Nishimura & Takahashi, 2013](#)).

A terapia genética ([Cap. 59](#)) na DP tem como objetivo o aumento da síntese de fatores neurotransmissores e neurotróficos, tais como:

- dopamina no nível do estriado – através da estimulação da tirosina hidroxilase ou dopa-descarboxilase;
- GABA no núcleo subtalâmico – através da sobre-estimulação da descarboxilase do ácido glutâmico (para reduzir a expressão excitatória na substância negra ([Fig. 40.4](#));
- fatores neurotróficos como o neurturin, um análogo do gene para a linha da célula glia derivado do fator neurotrófico (GDNF).

A estimulação elétrica do núcleo subtalâmico com eletrodos implantados (os quais inibem a atividade neural, equivalente à remoção reversível) é utilizada em casos graves e pode melhorar a disfunção motora na DP, porém não melhora os sintomas cognitivos ou outros e não interrompe o processo neurodegenerativo ([Okun, 2012](#)).



- Os fármacos agem contrabalançando a deficiência de dopamina nos núcleos da base ou bloqueando os receptores muscarínicos. Nenhum dos fármacos disponíveis afeta a neurodegeneração subjacente.
 - Os fármacos incluem:
 - **levodopa** (precursor da dopamina; [Cap. 14](#)), administrada com um inibidor da dopa descarboxilase periférica (p. ex., **carbidopa**) para minimizar os efeitos adversos; às vezes, um inibidor da catecol-*O*-metil transferase (p. ex., **entacapona**) também é administrado, especialmente para os pacientes com flutuações motoras no “final da dose”;
 - agonistas do receptor da dopamina (**pramipexol**, **ropinirol**, **rotigotina**, **bromocriptina**); o rotigotina está disponível como adesivo dérmico;
 - inibidor da monoamino-oxidase B (**selegilina**, **rasagilina**);
 - **amantadina** (que pode reforçar a liberação de dopamina);
 - **orfenadrina** (antagonista do receptor muscarínico, usado para o parkinsonismo causado pelos fármacos antipsicóticos).
- Neurotransplante, ainda em fase experimental, pode ser eficaz, porém os resultados são variáveis, e pode ocorrer discinesia de desenvolvimento lento.

Doença de huntington

▼ A doença de Huntington (DH) é uma alteração hereditária (autossômica dominante) que resulta em degeneração cerebral progressiva, começando na idade adulta e causando rápida deterioração e morte. Tal como a demência, provoca graves sintomas motores sob a forma de movimentos coreiformes (*i.e.*, involuntários e rápidos, súbitos) principalmente dos dedos, face ou língua. Ela é a mais comum de um grupo chamado de doenças neurodegenerativas por *repetição de trinucleotídeos*, associados à expansão do número de repetições da sequência CAG em genes específicos, por isso o número (50 ou mais) de resíduos consecutivos de N-terminal da glutamina na proteína expressada ([Walker, 2007](#)). Quanto maior o número de repetições, mais precoce o aparecimento dos sintomas. A proteína codificada pelo gene da DH, *huntingtina*, que normalmente possui cadeia de menos de 30 resíduos de glutamina, é uma proteína citosólica solúvel, de função desconhecida, encontrada em todas as células. A DH desenvolve-se quando a proteína mutante contém 40 ou mais repetições. As longas cadeias de poliglutamina (poli-Gln) reduzem a solubilidade da huntingtina e favorecem a formação de agregados, os quais são formados por fragmentos N-terminais proteolíticos, que incluem as regiões de poli-Gln. Assim como na DA e na DP, a agregação provavelmente é responsável pela perda neuronal, que afeta principalmente o córtex e o estriado, resultando em demência progressiva e em movimentos involuntários (coreiformes) e graves. Os estudos com cérebros *post-mortem* mostraram que o conteúdo de dopamina do estriado estava normal ou levemente aumentado, enquanto havia redução de 75% na atividade da ácido glutâmico descarboxilase, a enzima responsável pela síntese de GABA ([Cap. 38](#)). Acredita-se que a perda da inibição mediada pelo GABA nos núcleos da base produz hiperatividade nas sinapses dopaminérgicas, de forma que a síndrome é, em alguns

aspectos, imagem em espelho da DP (Fig. 40.4).

Os efeitos dos fármacos que influenciam a transmissão dopaminérgica são correspondentemente os opostos dos observados na DP, com os antagonistas da dopamina sendo efetivos na redução dos movimentos involuntários, enquanto fármacos como a levodopa e a bromocriptina provocam piora do quadro. Os fármacos usados para aliviar os sintomas motores incluem a **tetrabenazina** (inibidor do transporte vesicular de monoamina; Cap. 14), que reduz o armazenamento de dopamina; antagonistas da dopamina, como a **clorpromazina** (Cap. 46); e o agonista do GABA, **baclofeno** (Cap. 38). Outros tratamentos com fármacos incluem antidepressivos, estabilizadores do humor (Cap. 47) e benzodiazepinas (Cap. 44) na redução da depressão, alterações de humor e ansiedade associados a essa doença. Nenhum destes fármacos altera a demência ou atrasa o curso da doença. É possível que os fármacos que inibem a excitotoxicidade, *antisense* para reduzir a expressão da huntingtina mutante ou possivelmente os transplantes neuronais, quando estiverem disponíveis, provem ser úteis.

Doenças neurodegenerativas por príons

▼ Um grupo de doenças em seres humanos e animais com tipo característico de neurodegeneração, conhecido como *encefalopatia espongiforme* por causa da aparência vacuolizada do cérebro comprometido, foi foco de intensa atividade de pesquisa (Collinge, 2001; Prusiner, 2001). Uma característica-chave dessas doenças é que elas são transmissíveis através de um agente infectante, embora não, em geral, através das espécies. O recente ressurgimento do interesse foi desencadeado principalmente pela descoberta de que a forma bovina da doença, encefalopatia espongiforme bovina (EEB), é transmissível aos seres humanos. As diferentes formas humanas de encefalopatia espongiforme incluem a doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) (que não está relacionada com a EEB) e a nova forma variante (vDCJ), que resulta da ingestão ou do contato muito próximo com carne ou tecido humano infectado. Outra forma é o *kuru*, doença neurodegenerativa que afeta as tribos canibais na Papua, Nova Guiné. Essas doenças causam demência progressiva e, às vezes, rápida perda da coordenação motora, para as quais, no momento, não existe tratamento. A *scrapie*, doença comum no carneiro doméstico, é outro exemplo e pode ter sido a prática de alimentar o gado doméstico com vísceras de carneiro que iniciou uma epidemia de EEB na Inglaterra, durante os anos de 1980, levando ao aparecimento de vDCJ em seres humanos, em meados dos anos de 1990. Embora a epidemia de EEB tenha sido controlada, há a preocupação de que mais casos humanos possam desenvolver-se na sua sequência, porque o período de incubação – sabidamente longo – não é conhecido.

As doenças por príons são exemplos de doenças com dobramentos proteicos errados (pág. 482), nas quais as proteínas príon adotam uma conformação com enoveladuras erradas, que criam agregados insolúveis. O agente infeccioso responsável pelas encefalopatias espongiformes transmissíveis como a vDCJ é, de forma não usual, uma

proteína, conhecida como príon. A proteína envolvida (PrP^C) é um constituinte citosólico normal do cérebro e de outros tecidos, cujas funções não são conhecidas. Como resultado da glicolização alterada, a proteína pode assumir dobramentos proteicos errados, formando uma forma insolúvel de PrP^{Sc}, que tem a capacidade de recrutar moléculas normais de PrP^C para a PrP^{Sc} com dobramentos errados, iniciando assim a reação em cadeia. A PrP^{Sc} – o agente infectante – acumula-se e agrega-se, como fibrilas insolúveis, e é responsável pela neurodegeneração progressiva. Como apoio a esta forma não usual de infectividade, mostrou-se que a injeção de PrP^{Sc} em ratos normais causa encefalopatia espongiforme, enquanto os camundongos sem PrP, que em outros aspectos são bastante normais, são resistentes porque falta o substrato para a geração autocatalítica de PrP^{Sc}. Afortunadamente, a infecção não cruza facilmente as espécies, porque há diferenças entre os genes *PrP* das diferentes espécies. É possível que uma mutação do gene *PrP* no carneiro ou no gado tenha produzido a forma variante que se tornou infectante nos seres humanos.

A cadeia de eventos tem alguma similaridade com a da DA, em que o cérebro acumula a forma anômala de uma proteína expressa normalmente.

Ainda não há tratamento conhecido para esse tipo de encefalopatia. Esperava-se que a **quinacrina** (um fármaco antimalárico), a **clorpromazina** ou o **polifosfato pentosano** pudessem impedir a progressão da doença, mas os ensaios clínicos demonstraram que não. A atenção voltou-se agora para os anticorpos anti-príon e estes estão sendo investigados. Os fármacos opioides (Cap. 42) são utilizados no alívio da dor, enquanto o clonazepam e o valproato de sódio (Cap. 45) talvez possam ajudar a mitigar os espasmos musculares involuntários.

Referências e leitura complementar

Mecanismos gerais de neurodegeneração

Barnham, K. J., Masters, C. L., Bush, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3:205–214. (Uma atualização no modelo de estresse oxidativo para neurodegeneração, incluindo evidências que se baseiam em diferentes modelos de animais transgênicos.)

Brunden, K., Trojanowski, J. O., Lee, V. M.-Y. Advances in Tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009; 8:783–793. (Revisão boa e detalhada sobre o estado atual dos esforços para o desenvolvimento de fármacos direcionados para Tau, com uma avaliação realista dos problemas que têm de ser superados)

Coyle, J. T., Puttfarcken, P. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science.* 1993; 262:689–695. (Um bom artigo de revisão)

Hanger, D. P., Anderton, B. H., Noble, W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol. Med.* 2009; 15:112–119.

Itoh, K., Nakamura, K., Iijima, M., Sesaki, H. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration. *Trends Cell Biol.* 2013; 23:64–71. (Sintetiza as evidências para o envolvimento de disfunção mitocondrial em várias doenças neurodegenerativas)

Okouchi, M., Ekshyyan, O., Maracine, M., Aw, T. Y. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. *Antioxid. Redox. Signal.* 2007; 9:1059–1096. (Revisão detalhada que descreve o papel da apoptose, os fatores que a induzem e as possíveis estratégias terapêuticas para preveni-la em diferentes alterações neurodegenerativas)

Peden, A. H., Ironside, J. W. Molecular pathology in neurodegenerative diseases. *Curr. Drug Targets.* 2012; 13:1548–1559. (Compara a patologia neurodegenerativa e molecular de distúrbios mediados por príons.)

Zhao, C., Deng, W., Gage, F. H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell.* 2008; 132:645–660. (Revisão feita por um dos pioneiros nesse campo controverso. A neurogênese provavelmente contribui para o aprendizado, mas as evidências que implicam o envolvimento no reparo neural são fracas)

Doença de Alzheimer

Breitner, J. C., Baker, L. D., Montine, T. J., et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. *Alzheimers Dement.* 2011; 7:402–411. (Relatos de um estudo das AINEs a longo prazo na DA)

Brioni, J. D., Esbenshade, T. A., Garrison, T. R. Discovery of histamine H₃ antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 336:38–46. (Revisa dados pré-clínicos e clínicos sobre a eficácia de antagonistas de H₃ no tratamento de uma variedade de desordens do SNC.)

Collingridge, G. L., Volianskis, A., Bannister, N., et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology.* 2013; 64:13–26. (Revisa evidências pré-clínicas de que vários tipos de fármacos que atuam no receptor NMDA podem melhorar a cognição)

Corbett, A., Pickett, J., Burns, A., et al. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012; 11:833–846. (Descreve fracassos recentes no desenvolvimento de medicamentos e discute como os fármacos usados atualmente para outras condições podem ser eficazes no tratamento da DA)

Götz, J., Ittner, L. M. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9:532–544. (Revisão detalhada que foca os modelos transgênicos.)

Querfurth, H. W., LaFerla, F. M. Mechanisms of disease: Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362:329–344.

Rakic, P. Neurogenesis in the primate cortex: an evaluation of the evidence. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3:65–71.

Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature.* 1999; 400:173–177. (Registro de um experimento engenhoso que poderia ter implicações para o tratamento da DA dos humanos.)

Schwab, C., McGeer, P. L. Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *J. Alzheimer Dis.* 2008; 13:359–369. (Discute o papel da inflamação na neurodegeneração e reparo.)

Spencer, B., Rockenstein, E., Crews, L., et al. Novel strategies for Alzheimer's disease treatment. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2007; 7:1853–1867. (Foca as potenciais aplicações para a terapia gênica e outras abordagens biológicas.)

Weggen, S., Rogers, M., Eriksen, J. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28:536–543. (Resume dados relacionados com os efeitos dos AINEs na DA e conclui que mecanismos além da inibição da ciclo-oxigenase podem ser relevantes na busca por novos fármacos anti-DA.)

Doença de Parkinson

Barker, R. A., Barrett, J., Mason, S. L., Björklund, A. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013; 12:84–91. (Atualização recente por pioneiros da área.)

Duty, S., Jenner, P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164:1357–1391. (Descreve o valor de vários modelos animais na busca de novas terapias para DP.)

Langston, W. J. MPTP and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 1985; 8:79–83. (Relato de fácil leitura sobre a história da MPTP, escrito por seu descobridor.)

Lindvall, O., Kokaia, Z. Prospects of stem cell therapy for replacing dopamine neurons in Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30:260–267. (Sugere o caminho a ser seguido para o neurotransplante para o tratamento de DP.)

Lotharius, J., Brundin, P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3:833–842. (Revisão da patogênese da DP, que resalta o possível papel da própria dopamina como uma provável fonte de metabólitos neurotóxicos.)

Nishimura, K., Takahashi, J. Therapeutic application of stem cell technology toward the treatment of Parkinson's disease. *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36:171–175.

Okun, M. S. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:1529–1538. (Revisão do uso clínico da estimulação cerebral profunda para tratar a doença de Parkinson.)

Olanow, C. W., Brundin, P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov. Disord.* 2013; 28:31–40.

Olanow, C. W., Rascol, O., Hauser, R., et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:1268–1278. (Teste bem conduzido que mostra que a rasagilina pode retardar significativamente a progressão da doença em pacientes com DP precoce.)

Poewe, W., Mahlknecht, P., Jankovic, J. Emerging therapies for Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25:448–459.

Schapira, A. H.V. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30:41–47. (Revisão curta sobre a fisiopatologia e tratamento da DP, incluindo um índice com os testes recentes.)

Acidente vascular cerebral

Esencan, E., Yuksel, S., Tosun, Y. B., Robinot, A., Solaroglu, I., Zhang, J. H. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. *Med. Gas Res.* 2013; 3:4. (Descreve o potencial de xenônio como um agente neuroprotetor.)

Green, A. R. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(Suppl. 1):S325–S338. (Atualização sobre os esforços – em grande parte sem sucesso até agora – para desenvolver agentes neuroprotetores.)

Doença de Huntington

Walker, F. O. Huntington's disease. *Lancet.* 2007; 369:218–228. (Revisão geral sobre a genética, patogênese e tratamento da DH.)

Doenças por príon

Collinge, J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24:519–550. (Artigo de revisão útil.)

²De forma surpreendente, algumas mutações na SOD associadas a ALS são mais, ao invés de menos, ativas do que a enzima normal. Provavelmente, o mecanismo responsável pela neurodegeneração envolve o acúmulo anômalo da enzima na mitocôndria.

³Contudo, uma reperfusão precoce (dentro de 3 h da trombose) é obviamente benéfica, baseando-se nas evidências clínicas com fármacos fibrinolíticos.

⁴Crê-se que a ingestão de chocolate preto possa reduzir o risco de AVC. Os flavonoides do chocolate podem ter uma ação protetora devido às propriedades anti-inflamatórias, anticoagulantes e antioxidantes. No entanto, não é motivo para abusar!

⁵O termo *demência* é utilizado para descrever uma perda progressiva da função cognitiva e não “demente”, ou seja, que se comporta irracionalmente por estar zangado.

⁶Os autores admitem a decepção de que, apesar dos esforços de pesquisa intensa, não há fármacos novos dignos de menção que tenham surgido desde a última edição deste livro.

⁸Tem sido defendido que outros tipos de neurônios também são afetados. Aqui, concentramo-nos na via dopaminérgica nigro-estriatal, dado ser a mais importante nos tratamentos atuais.

⁹Em 2008, um demandante recebeu indenização de 8,2 milhões de dólares pelo Supremo Tribunal americano, por ter se tornado um apostador compulsivo (e perdido todo o seu dinheiro), após usar o pramipexol para tratamento de DP – um efeito adverso do qual a companhia farmacêutica estava ciente.

¹⁰A MAO-B, no cérebro, encontra-se localizada principalmente nas células da glia e também nos neurônios 5-HT (embora, surpreendentemente, não pareça ser expressada nos neurônios dopaminérgicos).

Agentes anestésicos gerais

Considerações gerais

A anestesia geral procura proporcionar uma anestesia equilibrada que garanta os requisitos de amnésia, analgesia e relaxamento de acordo com o procedimento médico pretendido. Diferentes agentes anestésicos gerais providenciam quantidades variáveis dos componentes de uma anestesia equilibrada, mas, hoje, são raramente utilizados de maneira isolada. Os bloqueadores musculares ([Cap. 13](#)), os sedativos e ansiolíticos ([Cap. 44](#)) e os analgésicos ([Cap. 42](#)) são normalmente administrados em conjunto. Os anestésicos gerais são administrados de modo sistemático e exercem os seus principais efeitos no sistema nervoso central (SNC), ao contrário dos anestésicos locais ([Cap. 43](#)). Embora hoje os usemos quase sem pensar, os anestésicos gerais são os fármacos que pavimentaram o caminho para a cirurgia moderna. Sem eles, muito da medicina atual seria impossível.

Neste capítulo, descrevemos primeiro a farmacologia dos principais agentes em uso atualmente, que se enquadram em dois grupos: agentes intravenosos e agentes inaláveis (gases e líquidos voláteis). A utilização de anestésicos em combinação com outros fármacos para produzir uma anestesia equilibrada é discutida no final do capítulo. Informações detalhadas sobre a farmacologia clínica e o uso dos agentes anestésicos podem ser encontradas nos livros-texto especializados (p. ex., [Aitkenhead et al., 2013](#)).

Introdução

Somente após a descoberta dos agentes anestésicos inalatórios, em 1846, é que a maioria das operações cirúrgicas se tornou uma possibilidade prática. Até aquele momento, os cirurgiões confiavam em serem capazes de operar pacientes em contenção e com grande velocidade, e a maioria das cirurgias era de amputações.

▼ O uso do **óxido nitroso** para aliviar a dor da cirurgia foi sugerido por Humphrey Davy, em 1800. Ele foi a primeira pessoa a produzir o óxido nitroso e testou seus efeitos em vários indivíduos, inclusive em si mesmo e no primeiro-ministro, observando que o fármaco causava euforia, analgesia e perda da consciência. O uso do óxido nitroso, rotulado como “gás hilariante”, tornou-se entretenimento popular e chegou ao conhecimento de um dentista americano, Horace Wells, que teve um dente extraído sob a influência desse gás, enquanto ele mesmo apertava a bolsa de inalação. O éter

também ganhou publicidade, inicialmente com pouca reputação, através da vulgarização das “farras do éter”, em que este era usado para produzir euforia entre os convidados. William Morton, também dentista e estudante da Escola de Medicina de Harvard, usou-o com sucesso para extrair um dente, em 1846, e, em seguida, sugeriu que Warren, o ilustre cirurgião-chefe do Massachusetts General Hospital, o administrasse em uma das suas operações. Warren concordou, com relutância, e, em 16 de outubro de 1846, uma grande audiência reuniu-se na principal sala de operações;¹ depois de alguma confusão preliminar, a demonstração de Morton foi um sucesso espetacular. “Cavalheiros, isto não é uma fraude” foi o comentário mais gracioso que Warren conseguiu fazer para a audiência reunida.

No mesmo ano, James Simpson, professor de Obstetrícia na Universidade de Edimburgo, usou clorofórmio para aliviar a dor do parto, atraindo para si denúncias ferozes do clero; um deles escreveu: “O clorofórmio é uma isca de Satã, oferecendo-se, aparentemente, para abençoar as mulheres; porém, no final, ele vai endurecer a sociedade e roubar de Deus os profundos e sinceros gritos de ajuda, que surgem nos momentos problemáticos.” A oposição foi efetivamente silenciada em 1853, quando a Rainha Vitória deu à luz sua sétima criança sob a influência do clorofórmio, e o procedimento se tornou conhecido como *anaesthésie à la reine*.

¹Agora preservada como o Ether Dome, uma peça de museu no Massachusetts General Hospital.

Mecanismo de ação dos fármacos anestésicos

Ao contrário da maioria dos fármacos, os anestésicos, que incluem substâncias tão diversas quanto gases simples (p. ex., **óxido nitroso** e **xenônio**), hidrocarbonetos halogenados (p. ex., **isoflurano**), barbitúricos (p. ex., **tiopental**) e esteroides (p. ex., **alfaxalona**), não pertencem a uma classe química reconhecível. Inicialmente, parecia que a forma e a configuração eletrônica das moléculas eram relativamente desimportantes, e a ação farmacológica necessitava apenas que a molécula possuísse certas propriedades físico-químicas. As teorias iniciais, particularmente a teoria lipídica (ver adiante), baseavam-se, portanto, em ideias físico-químicas bastante gerais. Atualmente, sabemos muito mais sobre como os diferentes anestésicos interagem com as proteínas da membrana neuronal e chegamos à conclusão de que existem inúmeros mecanismos através dos quais a anestesia pode ser produzida e que diferentes anestésicos funcionam por meio de diferentes mecanismos.

À medida que a concentração do anestésico aumenta, a mudança entre estar consciente e inconsciente ocorre com diferença muito pequena de dosagem (aproximadamente 0,2 de uma unidade logarítmica). Esta é uma curva dose-resposta muito mais íngreme que a observada com os fármacos que interagem como antagonistas ou agonistas sobre os receptores clássicos ([Cap. 2](#)).

Solubilidade lipídica

Overton e Meyer, na virada do século XX, mostraram a relação íntima entre a potência anestésica e a solubilidade lipídica em um grupo diverso de compostos orgânicos simples e não reativos, que foram testados por sua capacidade de imobilizar girinos. Isso levou a uma teoria audaciosa, formulada por Meyer em 1937: “A narcose começa quando qualquer substância indiferente quimicamente alcança determinada concentração molar nos lipídeos da célula”.

A relação entre a atividade anestésica e a solubilidade lipídica foi confirmada inúmeras vezes em uma série de diversos agentes. A potência anestésica nos seres humanos é usualmente expressa como concentração alveolar mínima (CAM), a quantidade necessária para abolir a resposta à incisão cirúrgica em 50% dos indivíduos. A [Figura 41.1](#) mostra a correlação entre a CAM (inversamente proporcional à potência) e a solubilidade lipídica, expressa como coeficiente de partição óleo:água, para ampla gama de anestésicos inalatórios. Os estudos de Overton-Meyer não sugeriram qualquer mecanismo em particular, porém revelaram impressionante correlação que qualquer teoria da anestesia tem de considerar. Presumiu-se que a partição óleo:gás fizesse a previsão da partição nas membranas lipídicas, consistentemente com a sugestão de que a anestesia resulta de alteração da função da membrana.

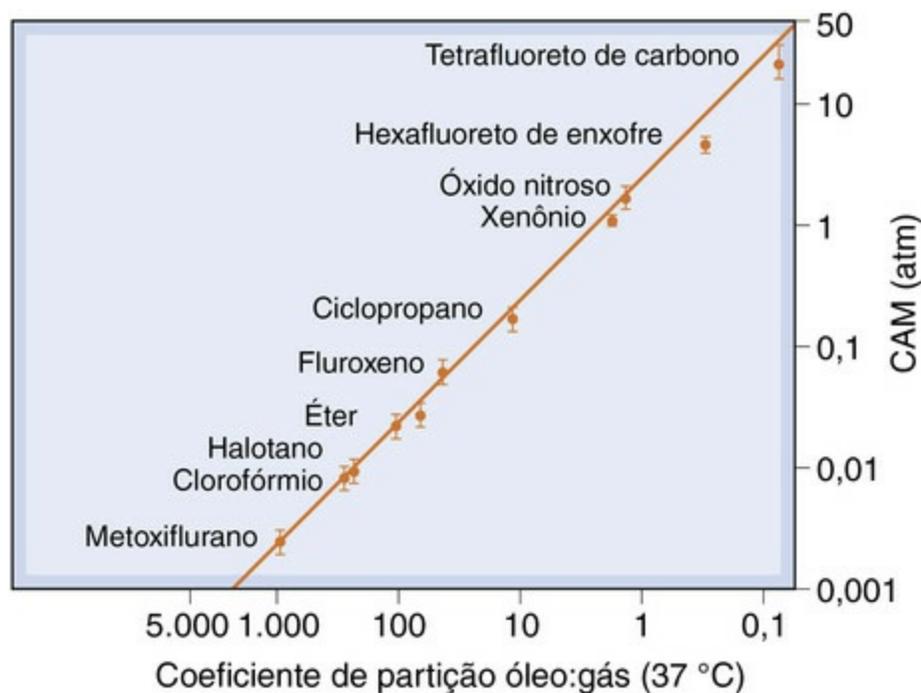


FIG. 41.1 Correlação da potência anestésica com o coeficiente de partição óleo:gás. A potência anestésica nos seres humanos é expressa como a pressão parcial alveolar mínima (CAM) necessária para produzir anestesia cirúrgica. Há íntima relação com a solubilidade lipídica, expressa como o coeficiente de partição óleo:gás. (De Halsey MJ 1989. *Physicochemical properties of inhalation anaesthetics*. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds) *General Anaesthesia*. Butterworth, London.)

Não é explicado como a simples introdução de uma molécula estranha inerte na dupla camada lipídica pode causar tal distúrbio funcional. Dois possíveis mecanismos, especificamente a expansão do volume e o aumento da fluidez da membrana, foram

sugeridos e testados experimentalmente, mas ambos estão agora muito desacreditados, e a atenção desviou-se dos lipídeos para as proteínas, sendo a correlação da potência com a solubilidade lipídica explicada pela ligação das moléculas do anestésico aos bolsões hidrofóbicos dentro de alvos proteicos específicos na membrana.

Efeitos nos canais iônicos

Após os estudos iniciais, que demonstraram que os anestésicos podem ligar-se a diferentes proteínas, assim como a lipídeos, foi descoberto que os anestésicos alteram diferentes tipos de canais iônicos (Rudolph & Antkowiak, 2004; Franks, 2008). Para a maioria dos anestésicos, não existem antagonistas competitivos conhecidos, portanto é negado esse enfoque para identificar os locais de ação. Assim, o principal critério para a identificação de possíveis mecanismos de ação dos anestésicos gerais é que, para que um efeito seja relevante nas ações anestésica ou analgésica desses agentes, ele precisa ocorrer em concentrações terapeuticamente relevantes.

Canais iônicos cys-loop operados por ligantes

Praticamente todos os anestésicos (com exceção de **ciclopropano**, **cetamina** e **xenônio**²) potencializam a ação do GABA sobre os receptores GABA_A (Olsen & Li, 2011). Como descrito em detalhes no [Capítulo 37](#), os receptores GABA_A são canais ativados por ligantes de Cl⁻, formados por até cinco subunidades (geralmente compreendendo duas α , duas β e uma subunidade γ ou δ). Os anestésicos podem ligar-se aos bolsões hidrofóbicos dentro de diferentes subunidades do receptor GABA ([Fig. 41.2](#)).

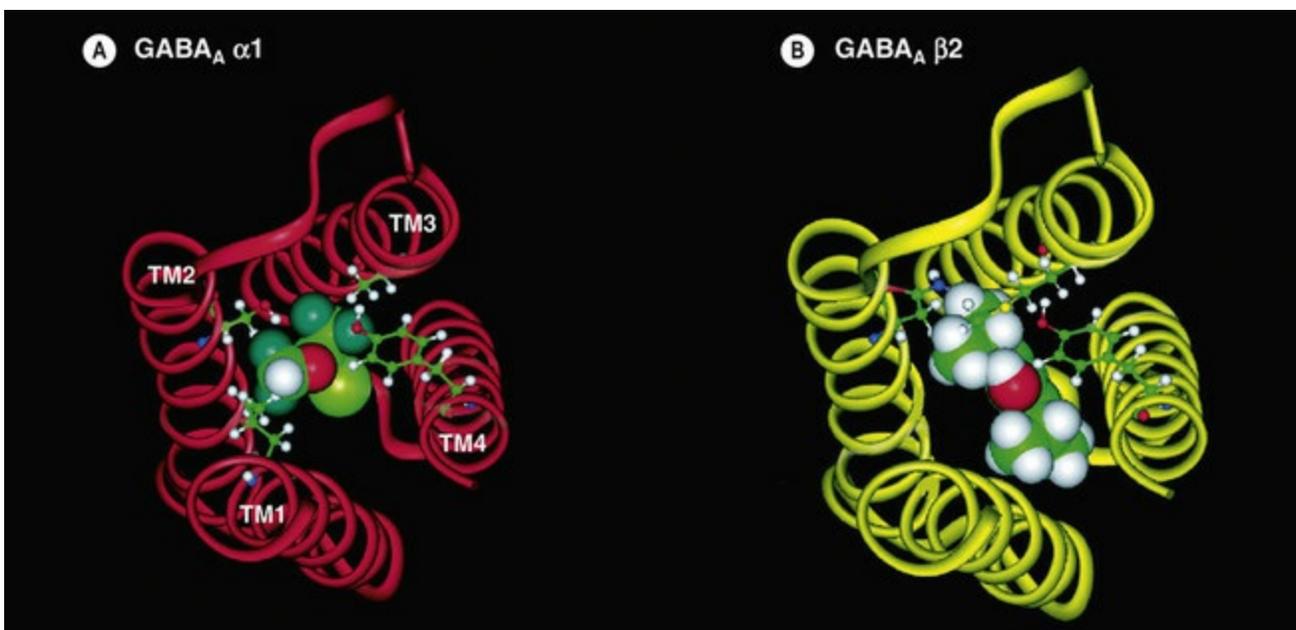


FIG. 41.2 Possíveis pontos de ligação dos anestésicos nas subunidades dos receptores GABA_A. [A] Modelo de uma subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A com apresentação de uma molécula de isoflurano em um provável local de ligação. As hélices α transmembranares (TM) estão numeradas de 1 a 4. [B] Modelo da subunidade $\beta 2$ do receptor GABA_A com apresentação de uma molécula de propofol em um provável local de ligação. (Adaptado de Hemmings HC et al. 2005 Trends Pharmacol Sci 26, 503–510.)

Mutações específicas na sequência de aminoácidos da subunidade α inibem as ações dos anestésicos voláteis, mas não aquelas dos anestésicos intravenosos, enquanto mutações da subunidade β inibem tanto os anestésicos voláteis quanto os intravenosos (Franks, 2008). Isso sugere que os anestésicos voláteis podem ligar-se em uma interface entre as subunidades α e β (análogos aos benzodiazepínicos que se ligam em uma interface entre as subunidades α e γ/δ ; ver Cap. 38), enquanto os anestésicos intravenosos podem ligar-se somente à subunidade β . No entanto, experiências com recurso de cromatografia de afinidade sugerem que o **etomidato** pode ligar-se a resíduos aminoácidos em ambas as subunidades (α e β). Surge um nível maior de complexidade, uma vez que existem subtipos diferentes de cada subunidade (Cap. 38). As composições diferentes das subunidades dão origem a subtipos sutilmente diferentes de receptores GABA_A e estes podem estar envolvidos em diferentes aspectos da ação anestésica. Os conjuntos de receptores GABA_A na sinapse apresentam propriedades cinéticas e farmacológicas diferentes dos que estão distribuídos noutros locais da célula (receptores extrassinápticos; ver Cap. 38). Os receptores GABA_A extrassinápticos contêm subunidades $\alpha 4$ e $\alpha 6$, bem como a subunidade δ e, aparentemente, os anestésicos apresentam um maior efeito potencializado por estes receptores GABA_A extrassinápticos.

Os anestésicos gerais também alteram outros canais *cys-loop* neuronais operados por ligantes, como os ativados por glicina (Cap. 38), acetilcolina e 5-hidroxitriptamina (Cap. 39). As suas ações nestes canais são semelhantes às ações nos receptores GABA_A mas ainda não está clara a importância destas ações na anestesia geral.

Canais de K⁺ com domínio de dois poros

Eles pertencem à família de “retaguarda” dos canais de K^+ que modulam a excitabilidade neuronal. São formações homoméricas ou heteroméricas de uma família de subunidades estruturalmente relacionadas (Bayliss & Barrett, 2008). Os canais que possuem as subunidades TREK1, TREK2, TASK1, TASK3 ou TRESK (Cap. 4, Tabela 4.2) podem ser diretamente ativados por baixas concentrações de anestésicos gasosos e voláteis, reduzindo, assim, a excitabilidade da membrana (Franks, 2008). Isso pode contribuir para os efeitos analgésicos, hipnóticos e imobilizantes desses agentes. Os canais de K^+ com dois poros não parecem ser afetados pelos anestésicos intravenosos.

Receptores NMDA

O **glutamato**, principal neurotransmissor excitatório no SNC, ativa três principais classes de receptores ionotrópicos – AMPA, cainato e NMDA (Cap. 38). Os receptores NMDA são um importante local de ação para os anestésicos como o **óxido nítrico**, o **xenônio** e a **cetamina**, os quais atuam, através de diferentes vias, para reduzir as respostas mediadas pelos receptores NMDA. O xenônio parece inibir os receptores NMDA por meio da competição com a glicina pelo seu ponto regulatório nesse receptor, enquanto a cetamina bloqueia o poro do canal (Cap. 38). Outros anestésicos inalatórios podem também exercer efeitos em outras proteínas, como o receptor $GABA_A$.

Outros canais iônicos

Os anestésicos também podem desencadear ações nos canais de K^+ mediados por nucleotídeos cíclicos e nos canais K_{ATP} . Alguns anestésicos gerais inibem certas subunidades dos canais de Na^+ ativados por voltagem. A inibição dos canais de Na^+ pré-sinápticos pode aumentar a inibição da liberação do transmissor nas sinapses excitatórias.

Pode ser demasiadamente simplista pensar que cada anestésico apresenta somente um mecanismo de ação: os anestésicos diferem em suas ações e afetam a função celular de diferentes maneiras, portanto, a existência de mecanismo único, provavelmente, não é suficiente.

Revisões abrangentes sobre as ações celulares e moleculares dos anestésicos gerais podem ser encontradas em Schüttler & Schwilden, 2008.

Efeitos no sistema nervoso

Ao nível celular, os efeitos dos anestésicos são para aumentar a inibição tônica (através da potencialização das ações de GABA), reduzir a excitação (abrindo os canais de K^+) e inibir a transmissão sináptica excitatória (através da depressão da liberação do transmissor e da inibição dos canais iônicos ativados por ligantes). Os efeitos sobre a condução axonal são relativamente pequenos.



- Compostos muito simples e não reativos produzem efeitos narcóticos; o exemplo extremo é o gás inerte **xenônio**.
- A potência anestésica está intimamente correlacionada com a solubilidade lipídica (correlação de Overton-Meyer), e não com a estrutura química.
- As teorias iniciais da anestesia postulavam a interação com a camada lipídica dupla da membrana. Os trabalhos recentes favorecem a interação com canais iônicos de membrana.
- A maioria dos anestésicos aumenta a atividade dos receptores GABA_A inibitórios e outros canais iônicos *cys-loop* operados por ligantes. Outros efeitos importantes são a ativação de uma subfamília de canais de potássio (os canais de K⁺ com domínio de dois poros) e a inibição de receptores NMDA excitatórios.

O estado de anestesia compreende vários componentes, incluindo *inconsciência*, perda dos reflexos (*relaxamento muscular*) e *analgesia*. Muito esforço foi feito para identificar as regiões do cérebro nas quais os anestésicos agem para produzir esses efeitos. As regiões mais sensíveis parecem ser a formação reticular mesencefálica, os núcleos de distribuição sensitivos talâmicos e, em menor proporção, partes do córtex. A inibição dessas regiões resulta em inconsciência e analgesia. Alguns anestésicos – particularmente os voláteis – causam inibição em nível medular, produzindo perda das respostas reflexas aos estímulos dolorosos, embora, na prática, fármacos bloqueadores neuromusculares (Cap. 13) sejam usados como adjuvantes para produzir relaxamento muscular, em vez de se confiar apenas nos anestésicos. Os anestésicos, mesmo em baixas concentrações, causam amnésia de curto prazo. É provável que a interferência na função do hipocampo produza esse efeito, porque o hipocampo está envolvido na memória de curto prazo, e certas sinapses hipocámpais são altamente suscetíveis à inibição pelos anestésicos.

Conforme a concentração do anestésico é aumentada, todas as funções cerebrais são progressivamente afetadas, incluindo o controle motor e a atividade reflexa, a respiração e a regulação autônoma. Portanto, não é possível identificar um “local-alvo” crítico no cérebro responsável por todos os fenômenos da anestesia.

Concentrações elevadas de qualquer anestésico geral afetam todas as partes do SNC, causando inibição profunda, a qual, na ausência de respiração artificial, leva à morte por insuficiência respiratória. A margem entre a anestesia cirúrgica e a depressão respiratória e circulatória potencialmente fatal é bastante estreita, exigindo monitoração cuidadosa pelo anestesista e ajuste do nível da anestesia.

Efeitos nos sistemas cardiovascular e respiratório

A maioria dos anestésicos diminui a contratilidade cardíaca, porém seus efeitos sobre o débito cardíaco e a pressão sanguínea variam por causa das ações concomitantes no sistema nervoso simpático e no músculo liso vascular. O **isoflurano** e outros anestésicos halogenados inibem o fluxo simpático, reduzem o tônus arterial e venoso e, portanto, reduzem a pressão arterial e venosa. Em contraste, o **óxido nítrico** e a **cetamina**

umentam a descarga simpática e a concentração plasmática de norepinefrina e, se usados sós, aumentam a frequência cardíaca e mantêm a pressão sanguínea.

Muitos anestésicos, especialmente o **halotano**, causam extrassístoles ventriculares. Esse mecanismo envolve a sensibilização à epinefrina. A monitoração eletrocardiográfica mostra que batimentos extrassistólicos ocorrem comumente em pacientes anestesiados, sem prejuízo para o paciente. Se a secreção de catecolamina for excessiva, entretanto (por excelência, no feocromocitoma, um tumor neuroendócrino que libera catecolaminas na circulação; ver [Cap. 14](#)), há o risco de precipitação de fibrilação ventricular.

Com exceção do **óxido nitroso**, **cetamina** e **xenônio**, todos os anestésicos deprimem a respiração e aumentam a P_{CO_2} arterial. O óxido nitroso possui efeito muito menor, em parte porque sua menor potência previne a indução de anestesia muito profunda. Alguns anestésicos inalatórios são pungentes, particularmente o **desflurano**, que tende a causar tosse, laringoespasma e broncoespasmo e, portanto, não é utilizado para a indução da anestesia, mas somente para sua manutenção.

Agentes anestésicos intravenosos

Até mesmo os anestésicos inalatórios que se tornam ativos mais rapidamente demoram alguns minutos para atuar e causam um período de excitação antes que a anestesia seja induzida. Os anestésicos intravenosos atuam de maneira mais rápida, produzindo inconsciência em aproximadamente 20 segundos, assim que o fármaco chega ao cérebro a partir do local da injeção. Esses fármacos (p. ex., **propofol**, **tiopental** e **etomidato**) são normalmente utilizados para indução da anestesia. São preferidos por muitos pacientes, pois a injeção geralmente não representa a ameaça de uma máscara facial em um indivíduo apreensivo. Com o propofol, a recuperação também é rápida, devido à sua rápida metabolização.

Embora muitos anestésicos intravenosos não sejam adequados para a manutenção da anestesia, pois sua eliminação do corpo é relativamente lenta, quando comparada com os agentes inalatórios, o propofol pode ser utilizado como infusão contínua, e a duração da ação da cetamina é suficiente e pode ser utilizada como *bolus* único para operações de curta duração, sem a necessidade de um agente inalatório. Nessas circunstâncias, pode ser coadministrado um opioide de curta duração, como o **alfentanilo** ou **remifentanilo** ([Cap. 42](#)), para induzir analgesia.

As propriedades dos principais anestésicos intravenosos encontram-se resumidas na [Tabela 41.1](#).³

Tabela 41.1**Propriedades dos agentes anestésicos intravenosos**

Fármaco	Velocidade de indução e de recuperação	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Observações
Propofol	Início rápido, recuperação muito rápida	Depressão cardiovascular e respiratória	Rapidamente metabolizado Uso possível como infusão contínua Causa dor no local da injeção
Tiopental	Rápida (ocorre acúmulo, levando à recuperação lenta) "Ressaca"	Depressão cardiovascular e respiratória	Amplamente substituído pelo propofol Causa dor no local da injeção Risco de precipitar a porfiria em pacientes suscetíveis
Etomidato	Início rápido, recuperação relativamente rápida	Efeitos excitatórios durante a indução e recuperação Supressão das suprarrenais	Menos depressão cardiovascular e respiratória que o tiopental Causa dor no local da injeção
Cetamina	Início lento, pós-efeitos comuns durante a recuperação	Efeitos psicotomiméticos depois da recuperação Náuseas, vômitos e salivação pós-operatórios Aumento da pressão intracraniana	Produz boa analgesia e amnésia com baixa depressão respiratória
Midazolam	Mais lento que os outros agentes	-	Pequena depressão respiratória ou cardiovascular

Propofol

O **propofol**, apresentado em 1983, substituiu largamente o tiopental como agente indutor. Apresenta um rápido início de ação (cerca de 30 s) e uma taxa rápida de redistribuição ($t_{1/2}$ 2-4 min), o que o torna um agente de curta ação. Dada a sua baixa solubilidade em água, é administrado sob a forma solução oleosa que pode causar dor ao injetar e está sujeita a crescimento bacteriano. O **fospropofol** é um derivado solúvel em água, recentemente desenvolvido, menos doloroso quando injetado e rapidamente convertido em propofol no corpo através de fosfatases alcalinas. O metabolismo do propofol em conjugados inativos e quinonas segue uma cinética de primeira ordem, em contraste com o tiopental (ver adiante), resultando em recuperação mais rápida e menor efeito de "ressaca" do que aqueles que acontecem com o tiopental. Apresenta um efeito cardiovascular depressivo que pode conduzir a hipotensão e bradicardia. Também pode ocorrer depressão respiratória. É particularmente útil na cirurgia ambulatorial, principalmente porque provoca menos náuseas e vômitos que os anestésicos inalatórios.



Efeitos farmacológicos dos agentes anestésicos

- A anestesia envolve três principais alterações neurofisiológicas: inconsciência, perda da resposta aos estímulos dolorosos e perda dos reflexos.

- Em doses supra-anestésicas, todos os agentes anestésicos podem causar morte por perda dos reflexos cardiovasculares e paralisia respiratória.
- Em nível celular, os agentes anestésicos afetam a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal, em vez da condução axonal. A transmissão inibitória mediada pelo GABA é reforçada pela maioria dos anestésicos. A liberação de transmissores excitatórios e a resposta dos receptores pós-sinápticos são inibidas.
- Embora todas as partes do sistema nervoso sejam afetadas pelos agentes anestésicos, os principais alvos parecem ser o córtex, o tálamo, o hipocampo, a formação reticular do mesencéfalo e a medula espinhal.
- A maioria dos agentes anestésicos (com exceção de **ketamina**, **óxido nítrico** e **xenônio**) produz efeitos neurofisiológicos similares e diferem, principalmente, com respeito às suas propriedades farmacocinéticas e à toxicidade.
- A maioria dos agentes anestésicos causa depressão cardiovascular pelos efeitos no miocárdio e nos vasos sanguíneos, bem como no sistema nervoso. Os agentes anestésicos halogenados têm a probabilidade de causar arritmias cardíacas, acentuadas pelas catecolaminas circulantes.

Houve registro de casos de síndrome de perfusão do propofol que ocorreram em cerca de 1 em cada 300 pacientes quando administrado durante um período prolongado para manter a sedação, particularmente pacientes em unidades de cuidados intensivos – em especial, crianças a quem está contraindicado nesse contexto. Essa síndrome é caracterizada por grave acidose metabólica, necrose da musculatura esquelética (rabdomiólise), hipercalemia, lipemia, hepatomegalia, falência renal, arritmia e colapso cardiovascular.

Tiopental

O **tiopental** é o único barbitúrico remanescente em uso frequente. É altamente lipossolúvel, e isso é responsável pela velocidade do início de sua ação e pela transitoriedade de seus efeitos, quando usado intravenosamente. O ácido livre é insolúvel em água, portanto o tiopental é administrado como um sal sódico. Na infusão intravenosa, o tiopental causa inconsciência em aproximadamente 20 segundos, que perdura por 5-10 minutos. O efeito anestésico é estritamente paralelo à concentração do tiopental no sangue que chega ao cérebro, pois sua alta lipossolubilidade permite que ultrapasse a barreira hematoencefálica sem um atraso perceptível.

A concentração sanguínea de tiopental diminui depressa, em aproximadamente 80% dentro de 1-2 minutos, após o pico inicial que ocorre depois da injeção intravenosa, pois o fármaco é redistribuído, primeiramente para os tecidos com amplo fluxo sanguíneo (fígado, rins, cérebro etc.) e, mais lentamente, para os músculos. A captura pela gordura corporal, embora favorecida pela alta lipossolubilidade do tiopental, ocorre lentamente devido ao fato de o fluxo sanguíneo ser lento para esse tecido. Após algumas horas, entretanto, a maioria do tiopental presente no organismo estará acumulada na gordura

corporal, e o restante, metabolizado. A recuperação do efeito anestésico de uma dose em *bolus* ocorre dentro de aproximadamente 5 minutos, sendo esta completamente regida pela redistribuição do fármaco para tecidos bem irrigados; muito pouco é metabolizado depois desse tempo. Após o rápido declínio inicial, a concentração sanguínea reduz-se mais devagar, ao longo de horas, à medida que o fármaco é capturado pela gordura do organismo e metabolizado. Por consequência, o tiopental produz ressaca duradoura. O metabolismo do tiopental apresenta uma cinética de saturação (Cap. 10). Devido a isso, dosagens maiores ou dosagens intravenosas repetidas provocam, progressivamente, períodos maiores de anestesia e, à medida que o nível de concentração no sangue se torna mais elevado, mais o fármaco se acumula no corpo e o metabolismo fica saturado. Por esse motivo o tiopental não é utilizado na manutenção da anestesia cirúrgica, mas apenas como agente indutor. Ainda é utilizado no tratamento do estado de mal epilético (Cap. 45) ou na diminuição da pressão intracraniana (em pacientes com as vias aéreas monitorizadas).

O tiopental liga-se à albumina plasmática (grosseiramente 85% do conteúdo sanguíneo estão ligados). A fração ligada é menor em caso de má nutrição e doença hepática ou renal, as quais afetam a concentração das propriedades de ligação à albumina plasmática, e isso pode reduzir consideravelmente a dose necessária para que ocorra a indução da anestesia.

A injeção acidental de tiopental – uma solução fortemente alcalina – no entorno, em vez de no interior da veia, ou dentro de uma artéria, pode causar dor, necrose tecidual local e ulceração ou espasmo arterial grave, o que pode resultar em gangrena.

As ações do tiopental sobre o sistema nervoso são muito semelhantes às daquelas dos anestésicos inalatórios, embora apresentem pouco efeito analgésico e possam causar depressão respiratória profunda, mesmo em quantidades que não são suficientes para abolir as respostas de reflexo a estímulos dolorosos. Seu longo efeito subsequente, associado ao lento declínio da concentração plasmática, significa que tontura e algum grau de depressão respiratória persistem por algumas horas.

Etomidato

O **etomidato** ganhou preferência sobre o tiopental devido à sua ampla margem entre a dose anestésica e a dose necessária para produzir depressão cardiovascular. É mais rapidamente metabolizado que o tiopental e, portanto, é menos propenso a causar efeito de ressaca prolongado. Causa menos hipotensão que o propofol ou o tiopental. O etomidato, em outros aspectos, é muito semelhante ao tiopental, embora apresente problemas na sua utilização, como movimentos involuntários durante a indução, náuseas e vômitos pós-operatórios e dor no local da injeção. O etomidato suprime a produção dos esteroides da hipófise, efeito que vem sendo associado ao aumento da mortalidade entre pacientes com doenças mais graves. Deve ser evitado no caso de pacientes que apresentam risco de insuficiência suprarrenal, como, por exemplo, na sepse. É preferível ao tiopental no caso de pacientes com risco de insuficiência circulatória.

Outros agentes intravenosos

Cetamina

▼ A **cetamina** assemelha-se muito, tanto química quanto farmacologicamente, à **fenciclidina**. Ambas são utilizadas recreativamente devido aos efeitos acentuados na percepção sensorial (Cap. 48). Acredita-se que ambos os fármacos atuem através do bloqueio da ativação do receptor NMDA (Cap. 38). Produzem um estado anestésico semelhante e analgesia profunda, mas a cetamina provoca menos euforia e distorção sensorial que a fenciclidina e, por isso, torna-se mais útil na anestesia. A cetamina pode ser utilizada como um analgésico, em baixas dosagens (Cap. 42), e é utilizada no tratamento agudo da depressão (Cap. 47).

Administrada por via intravenosa, a cetamina demora um pouco mais para iniciar seu efeito (1-2 min) que o tiopental e produz efeito diferente, conhecido como “anestesia dissociativa”, na qual existe perda sensorial acentuada e analgesia, assim como amnésia, sem perda completa da consciência. Durante a indução e recuperação, podem ocorrer movimentos involuntários e experiências sensoriais. A cetamina não atua simplesmente como depressora do SNC e produz efeitos cardiovasculares e respiratórios bem diferentes daqueles observados com a maioria dos anestésicos. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca geralmente aumentam, e a respiração não é afetada em doses efetivas do anestésico. Isso torna relativamente segura a utilização nas situações de cuidados médicos com poucos meios tecnológicos ou em situações de acidente ou emergência em que pode ser administrada por via intramuscular, se não for possível a via intravenosa.⁴ Entretanto, a cetamina, diferentemente dos outros fármacos anestésicos intravenosos, pode aumentar a pressão intracraniana, de modo que não deve ser administrada a pacientes com pressão intracraniana elevada ou risco de isquemia cerebral. A outra principal desvantagem da cetamina é que alucinações, e às vezes delírio e comportamento irracional, são comuns durante a recuperação. Esses efeitos posteriores limitam sua utilidade, porém acredita-se que são menos pronunciados em crianças,⁵ e a cetamina, geralmente em conjunto com um benzodiazepínico, às vezes ainda é utilizada para procedimentos pediátricos menores.

⁴Um colega anestesista conta que, ao prestar socorro em um acidente na estrada, uma vítima estava praticamente debaixo de pedaços de metal retorcido, mas parte de um membro estava visível e foi possível administrar uma injeção de cetamina.

⁵Nota de precaução: existem relatos de que muitos efeitos adversos são menos pronunciados em crianças, talvez devido ao fato de elas não conseguirem verbalizar suas experiências. Antigamente, os relaxantes musculares eram utilizados isoladamente, sem anestesia, durante cirurgia cardíaca em neonatos. Os bebês não reclamavam de dor, porém suas catecolaminas circulantes alcançavam níveis extremos.



Agentes anestésicos intravenosos

• Mais comumente usados para indução da anestesia, seguidos de agente inalatório. O

propofol também é usado para manter a anestesia durante a cirurgia.

- O **propofol**, o **tiopental** e o **etomidato** são os mais comumente utilizados: todos agem em 20-30 s, se administrados por via intravenosa.

- **Propofol:**

- potente;
- ação e distribuição rápidas;
- rapidamente metabolizado;
- recuperação muito rápida; sem efeito cumulativo;
- útil para cirurgias simples (alta no mesmo dia);
- baixa incidência de náusea e êmese;
- risco de bradicardia;
- pode induzir a “síndrome da infusão do propofol” quando administrado em doses elevadas por períodos prolongados.

- **Tiopental:**

- barbitúrico com alta lipossolubilidade;
- ação imediata devido à rápida transferência através da barreira hematoencefálica; curta duração (cerca de 5 min), em razão da redistribuição, principalmente para o sistema muscular;
- reduz a pressão intracraniana;
- lentamente metabolizado e com probabilidade de acumular-se na gordura corporal; portanto, pode causar efeito prolongado se administrado repetidamente;
- margem estreita entre a dose anestésica e a dose que causa depressão cardiovascular;
- risco de dano tecidual se injetado acidentalmente na artéria;
- pode precipitar um ataque de porfíria em indivíduos suscetíveis ([Cap. 11](#)).

- **Etomidato:**

- similar ao tiopental, porém metabolizado mais depressa;
- menor risco de depressão cardiovascular.
- pode causar movimentos involuntários durante a indução e tem alta incidência de náusea;
- possível risco de supressão das suprarrenais.

- **Cetamina:**

- análogo da **fenciclidina**, com propriedades similares;
- ação diferente da dos outros agentes, provavelmente relacionada com o efeito sobre os receptores de glutamato tipo NMDA;
- o início da ação é relativamente lento (1-2 min);
- poderoso analgésico;
- produz anestesia “dissociativa”, na qual o paciente pode permanecer consciente, embora com amnésia e insensível à dor;
- elevada incidência de disforia, alucinações etc. durante a recuperação; usada, principalmente, para procedimentos menores em crianças;
- pode aumentar a pressão intracraniana.

O **midazolam**, um benzodiazepínico (Cap. 44), apresenta início e término de ação mais lentos que os fármacos vistos anteriormente, porém, assim como a cetamina, causa menor depressão cardiovascular e respiratória. O midazolam (ou **diazepam**) é comumente utilizado como sedativo pré-operatório e em procedimentos como endoscopia, em que não é necessária anestesia geral. Pode ser administrado em combinação com um analgésico, como a **alfentanila**. Em caso de superdosagem, o quadro pode ser revertido pelo **flumazenil** (Cap. 44).

Anestésicos inalatórios

Muitos anestésicos inalatórios que foram amplamente usados no passado, como éter, clorofórmio, tricloroetileno, ciclopropano, metoxiflurano e enflurano, foram substituídos, na prática clínica, particularmente pelo **isoflurano**, **sevoflurano** e **desflurano**, que apresentam propriedades farmacocinéticas aprimoradas, menos efeitos adversos e não são inflamáveis. Dos agentes antigos, o óxido nitroso é ainda amplamente usado (especialmente na prática obstétrica) e o halotano, apenas ocasionalmente.

Aspectos farmacocinéticos

Uma característica importante de um anestésico inalatório é a velocidade com a qual a concentração sanguínea arterial, que governa o efeito farmacológico no cérebro, segue-se às alterações da pressão parcial do fármaco na mistura gasosa inspirada. De modo ideal, a concentração sanguínea deve ocorrer o mais rápido possível, de forma que a profundidade da anestesia possa logo ser controlada. Em particular, a concentração sanguínea deve cair rapidamente a um nível subanestésico, quando a administração for interrompida, de maneira que o paciente recupere a consciência com o mínimo de demora. O estado semicomatoso prolongado, no qual os reflexos respiratórios estão fracos ou ausentes, é particularmente perigoso.

Os pulmões são a única via quantitativamente importante pela qual os anestésicos inalatórios entram e saem do corpo. Para os anestésicos inalatórios modernos, a degradação metabólica é geralmente insignificante na determinação da duração de sua ação. Os anestésicos inalatórios são pequenas moléculas lipossolúveis que cruzam rapidamente as membranas alveolares. São, portanto, as taxas de alcance do fármaco aos pulmões e de sua retirada, por intermédio (respectivamente) do ar inspirado e da corrente sanguínea, que determinam o comportamento cinético geral do anestésico. A razão pela qual os anestésicos variam em seu comportamento cinético é que suas solubilidades relativas no sangue e na gordura corporal variam entre um fármaco e o outro.

Os principais fatores que determinam a velocidade da indução e da recuperação podem ser resumidos a seguir.

- Propriedades do anestésico:
 - coeficiente de partição sangue:gás (*i.e.*, solubilidade no sangue);
 - coeficiente de partição óleo:gás (*i.e.*, solubilidade na gordura).
- Fatores fisiológicos:

- taxa de ventilação alveolar;
- débito cardíaco.

Solubilidade dos anestésicos inalatórios

Os anestésicos podem ser considerados, físico-quimicamente, gases ideais: sua solubilidade em diferentes meios é expressa como *coeficientes de partição*, definidos como a relação da concentração do agente em duas fases que se encontram em equilíbrio.

O *coeficiente de partição sangue:gás* é o principal fator que determina a velocidade de indução e de recuperação de um anestésico inalatório, e quanto menor o coeficiente de partição sangue:gás, mais rápidas a indução e a recuperação ([Tabela 41.2](#)). Isso ocorre devido ao fato de a pressão parcial do gás no espaço alveolar reger a concentração no sangue. Quanto mais baixo o coeficiente de partição sangue:gás, mais rapidamente a pressão parcial do gás no espaço alveolar se igualará à que está sendo administrada no ar inspirado (ver adiante).

Tabela 41.2**Características dos anestésicos inalatórios**

Fármaco	Coeficiente de partição		Concentração alveolar mínima (% v/v)	Indução/recuperação	Principal(is) efeito(s) adverso(s) e desvantagem(ns)	Observações
	Sangue:gás	Óleo:gás				
Óxido nitroso	0,5	1,4	100 ^a	Rápida	Poucos efeitos adversos Risco de anemia (com o uso prolongado ou repetido) Acúmulo em cavidades gasosas	Bom efeito analgésico A baixa potência impossibilita o uso como agente anestésico único – normalmente combinado com outros agentes inalados
Isoflurano	1,4	91	1,2	Média	Poucos efeitos adversos Possível risco de isquemia coronariana nos pacientes suscetíveis	Amplamente usado como alternativa ao halotano
Desflurano	0,4	23	6,1	Rápida	Irritação do trato respiratório, tosse, broncoespasmo	Usado para cirurgias mais simples por causa da indução e recuperação rápidas (comparáveis com as do óxido nitroso)
Sevoflurano	0,6	53	2,1	Rápida	Poucos relatos Risco teórico de toxicidade renal pelo fluoreto	Similar ao desflurano
Halotano	2,4	220	0,8	Média	Hipotensão Arritmias cardíacas Hepatotoxicidade (com o uso repetido) Hipertermia maligna (rara)	Pouco utilizado atualmente Metabolização significativa a trifluoracetato
Enflurano	1,9	98	1,7	Média	Risco de convulsões (leve) Hipertermia maligna (rara)	Uso declinou Pode induzir convulsões
Éter	12,0	65	1,9	Lenta	Irritação respiratória Náuseas e vômitos Risco de explosão	Agora obsoleto, exceto quando não houver instalações modernas

^aValor teórico baseado em experimentos em condições hiperbáricas.

O *coeficiente de partição óleo:gás*, uma medida da solubilidade na gordura, determina a potência de um anestésico (como já discutido) e também influencia a cinética de sua

distribuição no corpo; seu principal efeito é que a solubilidade elevada retarda a recuperação da anestesia. Os valores dos coeficientes de partição sangue:gás e óleo:gás para alguns anestésicos são dados na [Tabela 41.2](#).

Indução e recuperação

O fluxo sanguíneo cerebral é uma fração substancial (~15%) do débito cardíaco, e a barreira hematoencefálica é livremente permeável aos anestésicos, de forma que a concentração do anestésico no cérebro é muito próxima daquela no sangue arterial. A cinética de transferência do anestésico entre o ar inspirado e o sangue arterial determina, portanto, a cinética do efeito farmacológico.

Quando um anestésico volátil é administrado pela primeira vez, as primeiras inalações são diluídas no volume residual de gás nos pulmões, resultando na redução da pressão parcial alveolar do anestésico, quando comparado com a mistura de gás inalada. Com as inalações subsequentes, a pressão parcial alveolar aumenta e gera o equilíbrio. Para um anestésico com coeficiente de partição sangue:gás baixo, a absorção para o sangue será mais lenta, de modo que, com repetidas aspirações, a pressão parcial no espaço alveolar aumentará mais rapidamente do que no caso de um agente com um elevado coeficiente de partição sangue:gás. Por consequência, com número menor de inalações (*i.e.*, em tempo menor) será possível alcançar o equilíbrio. Portanto, ao contrário do que se pode intuitivamente supor, quanto *menor* a solubilidade no sangue, *mais rápido* é o processo de equilíbrio. A [Figura 41.3](#) mostra o equilíbrio muito mais rápido para o **óxido nítrico**, um agente de baixa solubilidade, do que para o **éter**, um agente de alta solubilidade.

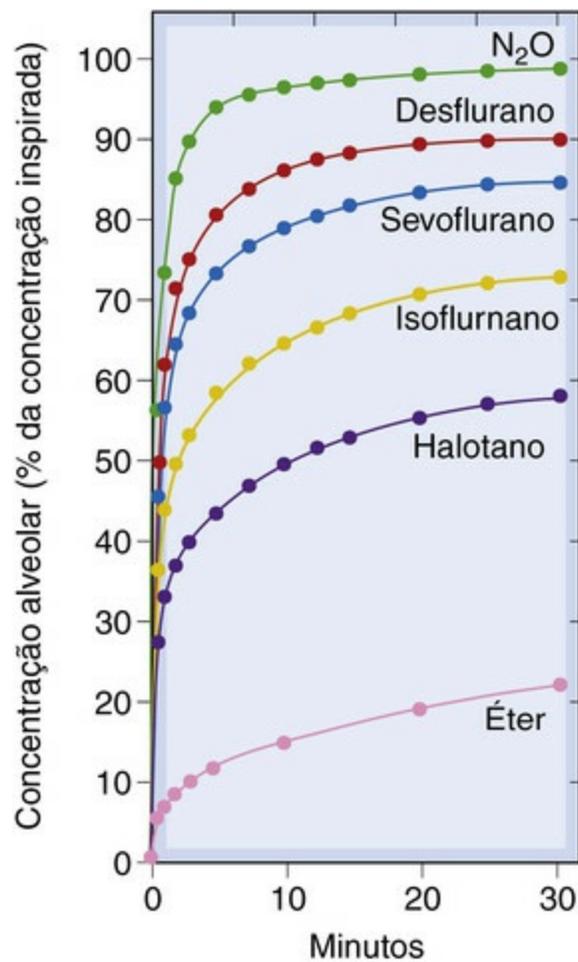


FIG. 41.3 Taxa de equilíbrio dos anestésicos inalatórios em humanos.

As curvas mostram a concentração alveolar (que reflete de perto a concentração no sangue arterial), como função do tempo durante a indução. A velocidade inicial de equilíbrio reflete a solubilidade no sangue. Há, também, uma fase lenta de equilíbrio, mais acentuada com os fármacos altamente lipossolúveis (éter e halotano), por causa da lenta transferência entre o sangue e a gordura (Fig. 41.4). (Adaptado de Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al. 1991 Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72, 316–324.)

A taxa de absorção no sangue pode ser aumentada através da administração de um anestésico volátil em conjunto com óxido nítrico. O movimento rápido do óxido nítrico dos alvéolos para o sangue concentra o anestésico volátil nos alvéolos, o que vai aumentar o seu movimento em direção ao sangue – referido como *efeito de concentração*. Além disso, a substituição do gás levado para o sangue por um aumento da ventilação inspirada aumenta a quantidade de anestésico volátil nos alvéolos – referido como *efeito de segundo gás*.

A transferência do anestésico entre o sangue e os tecidos também afeta a cinética do equilíbrio. A Figura 41.4 mostra um modelo muito simples de circulação, no qual dois compartimentos de tecidos estão incluídos. A gordura corporal tem baixo fluxo sanguíneo, porém apresenta alta capacidade de captura de anestésicos e constitui cerca de 20% do volume em um homem representativo. Portanto, para um fármaco como o **halotano**, que é cerca de 100 vezes mais solúvel na gordura do que na água, a quantidade presente na gordura após o equilíbrio completo seria, aproximadamente, 95% da quantidade total no corpo. Por causa do baixo fluxo sanguíneo para o tecido adiposo, são necessárias muitas horas para que o fármaco entre e saia da gordura, o que resulta numa fase lenta pronunciada de equilíbrio em seguida à fase rápida associada às trocas

sangue:gás (Fig. 41.3). Quanto mais lipossolúvel o anestésico, e quanto mais obeso o paciente, mais pronunciada essa fase lenta se torna e mais tardia será a recuperação.

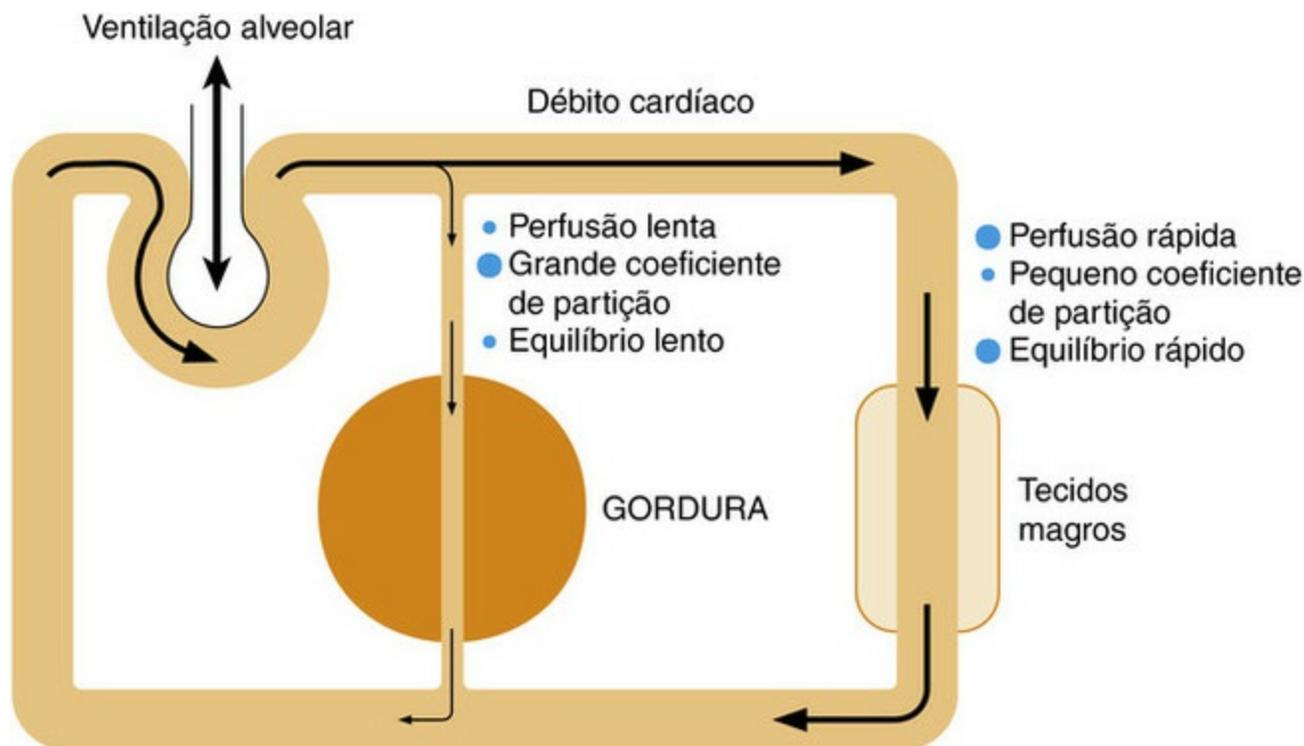


FIG. 41.4 Fatores que afetam a taxa de equilíbrio dos anestésicos inalatórios no corpo. O corpo está representado como dois compartimentos. Tecidos magros, incluindo o cérebro, apresentam grande fluxo sanguíneo e baixo coeficiente de partição para os anestésicos e, portanto, equilibram-se rapidamente com o sangue. Os tecidos gordurosos possuem baixo fluxo sanguíneo e grande coeficiente de partição e, por isso, equilibram-se lentamente, agindo como um reservatório do fármaco durante a fase de recuperação.

Dos fatores fisiológicos que afetam a velocidade de equilíbrio dos anestésicos inalatórios, a ventilação alveolar é o mais importante. Quanto maior o volume por minuto (respiração da ventilação \times volume corrente), mais rápido é o equilíbrio, particularmente para os fármacos que apresentem altos coeficientes de partição sangue:gás. Fármacos depressores respiratórios, como a **morfina** (Cap. 42), podem retardar a recuperação da anestesia. O efeito das mudanças do ritmo cardíaco na taxa de equilíbrio é mais complexo. Ao reduzir a perfusão alveolar, uma redução do ritmo cardíaco reduz a absorção alveolar do anestésico e, assim, acelera a indução, mas isto é em parte compensado por uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral que abranda a distribuição para o cérebro.

A recuperação da anestesia envolve os mesmos processos da indução, porém ao contrário, sendo a fase rápida de recuperação seguida de lenta "ressaca". Por causa desses fatores cinéticos, as buscas por anestésicos inalatórios aprimorados concentraram-se nos agentes com baixa solubilidade sanguínea e tecidual. Os fármacos mais novos, que mostram propriedades cinéticas similares às do óxido nítrico, porém com maior potência, incluem o **sevoflurano** e o **desflurano** (Tabela 41.2 e Fig. 41.3).

Metabolismo e toxicidade

O metabolismo, embora não quantitativamente importante como via de eliminação dos anestésicos inalatórios, pode gerar metabólitos tóxicos (Cap. 57).⁶ Essa é a principal razão pela qual os agentes que estão obsoletos ou ultrapassados, como o clorofórmio, o metoxiflurano e o halotano, foram substituídos por alternativas menos tóxicas, apresentadas a seguir.

A *hipertermia maligna* é uma reação idiossincrática importante mas rara (Cap. 57), causada pela produção de calor no músculo esquelético, devido a uma liberação excessiva de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Os resultados são contração muscular, acidose, aumento do metabolismo e elevação dramática da temperatura corporal, o que pode ser fatal, a menos que seja tratada imediatamente. Os ativadores incluem anestésicos halogenados e fármacos bloqueadores neuromusculares despolarizantes (Cap. 13). A suscetibilidade possui base genética, sendo associada a mutações no gene que codifica o receptor de rianodina, que controla a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (Cap. 4). A hipertermia maligna é tratada com o **dantroleno**, um fármaco relaxante muscular que bloqueia esses canais de liberação do cálcio.

Anestésicos inalatórios individuais

Os principais anestésicos inalatórios atualmente utilizados nos países desenvolvidos são **isoflurano**, **desflurano** e **sevoflurano**, às vezes usados em combinação com o **óxido nítrico**. Devido ao rápido início de ação e ao aroma agradável, o sevoflurano é utilizado isolado, em determinadas circunstâncias, para induzir anestesia, p. ex., em pediatria ou em adultos com medo da perspectiva da canulação venosa. O **xenônio**, um gás inerte que mostrou, há muitos anos, possuir propriedades anestésicas, está fazendo seu retorno à clínica porque – não surpreendentemente para um gás inerte (não é metabolizado) – não apresenta toxicidade, porém sua potência relativamente baixa e seu alto custo são desvantajosos. Também pode ser neuroprotetor na hipóxia neonatal (Cap. 40).



Propriedades farmacocinéticas dos anestésicos inalatórios

- A indução e a recuperação rápidas são propriedades importantes de um agente anestésico, permitindo o controle flexível da profundidade da anestesia.
- A velocidades da indução e da recuperação é determinada por duas propriedades do anestésico: solubilidade no sangue (coeficiente de partição sangue:gás) e solubilidade na gordura (solubilidade lipídica).
- Os agentes com coeficientes de partição sangue:gás baixos produzem indução e recuperação rápidas (p. ex., **óxido nítrico**, **desflurano**); agentes com coeficientes elevados de partição sangue:gás mostram indução e recuperação lentas.
- Agentes com solubilidade lipídica elevada acumulam-se gradualmente na gordura corporal e podem produzir “ressaca” prolongada se usados para cirurgia prolongada de longa duração.

- Alguns anestésicos halogenados (especialmente **halotano** e **metoxiflurano**) são metabolizados. Isso não é muito importante na determinação de sua duração de ação, porém contribui para a toxicidade (p. ex., toxicidade renal associada à produção de fluoreto pelo **metoxiflurano** – não mais usado).

Isoflurano, desflurano, sevoflurano, enflurano e halotano

Atualmente, o **isoflurano** é o anestésico volátil mais comumente utilizado. Não é consideravelmente metabolizado e não possui a ação pró-convulsiva do enflurano. Pode causar hipotensão e é potente vasodilatador coronário, o que pode exacerbar a isquemia cardíaca, no caso de pacientes com doença coronária, devido ao fenômeno de “roubo de fluxo” (Cap. 21).

O **desflurano** é quimicamente semelhante ao isoflurano, porém sua menor solubilidade no sangue e na gordura significa que a titulação da profundidade da anestesia e a recuperação são mais rápidas; assim, vem sendo cada vez mais utilizado como anestésico em pacientes obesos sujeitos a cirurgia bariátrica e para cirurgia de rotina. Não é consideravelmente metabolizado. É menos potente que os fármacos já descritos. Em concentrações utilizadas para a indução da anestesia (cerca de 10%), o desflurano causa certa irritação no trato respiratório, o que pode causar tosse e broncoespasmo. O rápido aumento na profundidade da anestesia com o desflurano pode estar associado à elevação da atividade simpática, o que não é desejável em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

O **sevoflurano** assemelha-se ao desflurano, porém é mais potente e não causa o mesmo nível de irritação respiratória. É parcialmente (aproximadamente 3%) metabolizado, e são produzidos níveis detectáveis de flúor, embora não pareçam ser suficientes para causar toxicidade.

O **enflurano** apresenta velocidade moderada de indução, mas é muito pouco utilizado nos dias atuais. Foi originalmente introduzido como alternativa para o metoxiflurano. Pode causar convulsões, ou durante a indução ou após a recuperação da anestesia, especialmente em pacientes que sofrem de epilepsia. Nesse contexto, é interessante que uma substância relacionada, o dietil-éter com substituição do flúor, o hexafluoro-éter, é um potente agente convulsivante, embora o mecanismo não seja compreendido.

O **halotano** foi um importante fármaco para o desenvolvimento dos anestésicos voláteis inalatórios, porém seu uso declinou em favor do isoflurano, devido ao potencial de acúmulo de metabólitos tóxicos. O halotano apresenta efeito relaxante pronunciado sobre o útero, o que pode causar sangramento pós-parto e limita sua utilização para propósitos obstétricos.

Óxido nitroso

O óxido nitroso (N_2O , não confundir com óxido nítrico, NO) é um gás inodoro com muitas características vantajosas para anestesia. Sua ação tem início rápido por causa de seu baixo coeficiente de partição sangue:gás (Tabela 41.2), e ele é um analgésico efetivo

em concentrações muito baixas para causar inconsciência. Sua potência é pequena. Ele é usado como mistura 50:50 com O₂ para, dessa forma, reduzir a dor durante o parto. Nunca deve ser administrado como 100% do gás inspirado, já que os pacientes precisam respirar oxigênio! Até mesmo a 80%, em mistura com o gás inspirado, o óxido nitroso não produz anestesia cirúrgica. Por isso não é utilizado como um anestésico isoladamente, mas (sendo 70% de óxido nítrico no oxigênio) como adjuvante com anestésicos voláteis de forma a acelerar a indução – ver descrição do efeito de segundo gás (pág. 504). Durante a recuperação da anestesia com óxido nitroso, a transferência do gás do sangue para os alvéolos pode ser suficiente para reduzir, por diluição, a pressão parcial alveolar de oxigênio, produzindo hipóxia transitória (conhecida como *hipóxia de difusão*). Isso é importante para os pacientes com doença respiratória.

O óxido nitroso tende a entrar nas cavidades gasosas, fazendo que se expandam. Isso pode ser perigoso caso exista quadro de pneumotórax ou embolismo vascular, ou caso o intestino esteja obstruído.

Administrado por períodos curtos, o óxido nitroso é desprovido de qualquer efeito tóxico sério, porém a exposição prolongada (> 6 h) causa inativação da metionina sintase, uma enzima necessária para a síntese de DNA e de proteína, resultando em depressão da medula óssea, que pode causar anemia e leucopenia; assim, seu uso deve ser evitado em pacientes com anemia relacionada com deficiência de vitamina B₁₂. A depressão da medula óssea não ocorre com exposição curta ao óxido nitroso, porém o uso prolongado ou repetido deve ser evitado (p. ex., em condições dolorosas intermitentes, como anemia falciforme). Os “cheiradores” de óxido nitroso estão sujeitos a esse perigo.

Anestesia equilibrada

Apenas no caso de procedimentos cirúrgicos simples seria utilizado somente um agente anestésico. Em cirurgias complexas, uma gama de fármacos será administrada, em diferentes tempos, no decorrer do procedimento. Esses podem incluir a pré-medicação sedativa ou ansiolítica (p. ex., benzodiazepínico; ver [Cap. 44](#)), um anestésico intravenoso para indução rápida (p. ex., **propofol**), um opioide analgésico perioperatório (p. ex., **alfentanilo** ou **remifentanila**; ver [Cap. 42](#)), um anestésico inalatório para a manutenção da anestesia durante a cirurgia (p. ex., **óxido nitroso** e **isoflurano**), um agente bloqueador neuromuscular para produzir o relaxamento muscular apropriado (p. ex., **vecurônio**; ver [Cap. 13](#)), por exemplo, para acesso à cavidade abdominal, um agente antiemético (p. ex., **ondansetrona**; ver [Cap. 30](#)), um antagonista muscarínico para prevenir ou tratar bradicardia ou para reduzir as secreções brônquicas e salivares (p. ex., **atropina** ou **glicopirrolato**; [Cap. 13](#)) e, próximo ao final do procedimento, um agente anticolinesterásico (p. ex., **neostigmina**; [Cap. 13](#)), para reverter o bloqueio neuromuscular, e analgésicos para o alívio da dor pós-operatória (p. ex., um opioide, como a **morfina** e/ou um fármaco anti-inflamatório não esteroide; ver [Cap. 42](#)). Tais combinações de fármacos resultam em indução e recuperação muito mais rápidas, evitando longos (e potencialmente perigosos) períodos de semiconsciência, boa analgesia e relaxamento muscular e também permitem que a cirurgia seja realizada sem depressão



Aneestésicos inalatórios individuais

- Os principais agentes em uso atualmente nos países desenvolvidos são o **isoflurano**, **desflurano** e **sevoflurano**, às vezes suplementados com **óxido nítrico**.
 - Como risco raro, porém sério, os anestésicos inalatórios podem causar hipertermia maligna.
 - **Óxido nítrico**:
 - baixa potência, portanto precisa ser combinado com outros agentes;
 - rápidas indução e recuperação;
 - boas propriedades analgésicas;
 - risco de depressão da medula óssea com a administração prolongada;
 - acumula-se nas cavidades gasosas.
 - **Isoflurano**:
 - similar ao **enflurano**, porém sem propriedades epileptogênicas;
 - pode precipitar isquemia miocárdica nos pacientes com doença coronariana;
 - irritante para o trato respiratório.
 - **Desflurano**:
 - similar ao **isoflurano**, porém com início e recuperação mais rápidos;
 - irritante respiratório; assim, pode causar tosse e laringoespasma;
 - útil para uso em cirurgias pequenas (alta no mesmo dia).
 - **Sevoflurano**:
 - similar ao **desflurano**, sem irritação respiratória.



Usos clínicos dos anestésicos gerais

- Os *anestésicos intravenosos* são usados para:
 - indução da anestesia (p. ex., **propofol** ou **tiopental**);
 - manutenção da anestesia durante a cirurgia (“anestesia intravenosa geral”, p. ex., **propofol**, às vezes em combinação com relaxantes musculares e analgésicos).
- Os *anestésicos inalatórios* (gases ou líquidos voláteis) são usados para a manutenção da anestesia. Os pontos a observar são:
 - os anestésicos voláteis (p. ex., **isoflurano**, **sevoflurano**) são liberados no ar, com oxigênio ou com misturas oxigênio-óxido nítrico como gás transportador;
 - o **óxido nítrico** deve sempre ser administrado com oxigênio;
 - devido ao seu potencial de indução de hepatotoxicidade, o **halotano** foi amplamente substituído por anestésicos voláteis mais recentes, como o **isoflurano**;
 - todos os anestésicos inalatórios podem desencadear *hipertermia maligna* em indivíduos suscetíveis.

Dosagens baixas de anestésicos gerais podem ser utilizadas como sedativos quando um anestésico local (Cap. 43), administrado por via intratecal, for utilizado para provocar

analgesia e relaxamento necessários a uma cirurgia nas zonas inferiores do corpo.

Referências e leitura complementar

Aitkenhead, A.R., Moppett, I., Thompson, J., 2013. Textbook of Anaesthesia. Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh. (*Importante livro-texto de anestesia*)

Bayliss, D. A., Barrett, P. Q. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29:566–575.

Franks, N. P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9:370–386. (*Discussão detalhada sobre os locais de ação dos anestésicos gerais em canais iônicos específicos*)

Olsen, R. W., Li, G. D. GABA_A receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can. J. Anaesth.* 2011; 58:206–215. (*Atualização útil sobre a interação de anestésicos gerais com o receptor GABA_A*)

Rudolph, U., Antkowiak, B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5:709–720. (*Artigo de revisão útil que cobre tanto a interação dos agentes anestésicos gerais com os diferentes canais iônicos quanto as vias neuronais que são afetadas*)

Schüttler, J., Schwilden, H. Modern anesthetics. *Handb. Exp. Pharmacol.* 182, 2008. (*Um volume escrito por vários autores sobre os mecanismos de ação dos anestésicos gerais*)

²Existe uma controvérsia sobre o fato de o xenônio potencializar ou não as respostas GABA_A, mas, até o momento, os dados sugerem que não.

³A **propanidida** e a **alfaxalona** foram retiradas devido a reações alérgicas, que incluíam hipotensão e broncoconstrição – provavelmente atribuídas ao solvente Cremofor[®] –, porém nova formulação da alfaxalona foi reintroduzida na medicina veterinária e acredita-se que seja menos alergênica.

⁶O problema da toxicidade das baixas concentrações dos anestésicos inalados por longos períodos pelas equipes nas salas de cirurgia era motivo de preocupação. Atualmente, são usadas medidas estritas para minimizar o escape de anestésicos para o ar das salas de cirurgia.

Fármacos analgésicos

Considerações gerais

A dor é uma acompanhante incapacitante de muitas afecções em medicina, e o seu controle é uma das mais importantes prioridades terapêuticas.

Neste capítulo, discutimos os mecanismos neurais responsáveis por diferentes tipos de dor e os vários fármacos usados para reduzi-la. Os analgésicos “clássicos”, notavelmente opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs, descritos no [Cap. 26](#)), têm suas origens em produtos naturais que vêm sendo usados há séculos. Os compostos originais, exemplificados pela morfina e aspirina, ainda estão em uso generalizado, mas foram desenvolvidos muitos compostos sintéticos que atuam pelos mesmos mecanismos. Os analgésicos opioides serão descritos neste capítulo. A seguir, consideraremos várias outras classes de fármacos, como os antidepressivos e antiepiléticos, que a experiência clínica tem mostrado serem eficazes em certos tipos de dor. Finalmente, olhando para o futuro, veremos que muitos alvos potenciais para novos fármacos emergiram à medida que avançaram nossos conhecimentos dos mecanismos neurais subjacentes à dor. Descrevemos de maneira breve alguns desses novos enfoques no final do capítulo.

Mecanismos neurais de dor

A dor é experiência subjetiva, difícil de definir exatamente, embora todos saibam o que significa. Tipicamente, é a resposta direta a um evento indesejável associado a lesão tecidual, como trauma, inflamação ou câncer, mas a dor intensa pode originar-se independentemente de qualquer causa predisponente óbvia (p. ex., neuralgia do trigêmeo) ou persistir por muito tempo depois que a lesão precipitante esteja resolvida (p. ex., dor do membro fantasma). Também pode ocorrer em consequência de lesão cerebral ou de nervo (p. ex., após acidente vascular encefálico ou infecção por herpes). As afecções dolorosas do segundo tipo, não diretamente ligadas à lesão tecidual, são geralmente descritas como “dores neuropáticas”. São muito comuns e uma causa importante de incapacidade e angústia e, em geral, respondem menos aos analgésicos convencionais que as afecções em que a causa imediata está clara. Nestes casos, precisamos pensar na dor em termos de alteração da função neural, e não simplesmente como resposta “normal” a alguma lesão tecidual.

A percepção de estímulos nocivos (denominada *nociceção* por Sherrington) não é igual à dor, que é uma experiência subjetiva e inclui um forte componente emocional (afetivo).

A intensidade de dor que um determinado estímulo provoca depende de muitos fatores para além do estímulo em si. É reconhecido clinicamente que muitos analgésicos, principalmente os que contêm morfina, podem reduzir substancialmente o sofrimento associado à dor. O componente afetivo pode ser, no mínimo, tão significativo quanto o componente antinociceptivo na ação destes fármacos.

Boas observações sobre a base neural da dor podem ser encontradas em [McMahon & Koltzenburg \(2006\)](#).

Neurônios aferentes nociceptivos

Sob condições normais, a dor associa-se à atividade de impulsos em fibras aferentes primárias de pequeno diâmetro (C e A δ) dos nervos periféricos. Estes nervos possuem terminações sensitivas nos tecidos periféricos e são ativados por estímulos de vários tipos (mecânicos, térmicos, químicos). A maioria dos neurônios de fibras não mielinizadas (C) é associada às terminações *nociceptivas polimodais* e transmitem dor profunda, difusa e em queimação, enquanto as fibras mielinizadas (A δ) transmitem dor aguda e bem localizada. As fibras C e A δ transmitem a informação nociceptiva proveniente do músculo e das vísceras, assim como a proveniente da pele.

Com muitas afecções patológicas, a lesão tecidual é a causa imediata da dor e resulta em liberação local de uma variedade de substâncias químicas que atuam sobre as terminações nervosas, seja ativando-as diretamente, ou potencializando sua sensibilidade a outras formas de estimulação ([Fig. 42.1](#)). As propriedades farmacológicas das terminações nervosas nociceptivas são discutidas a seguir com mais detalhes.

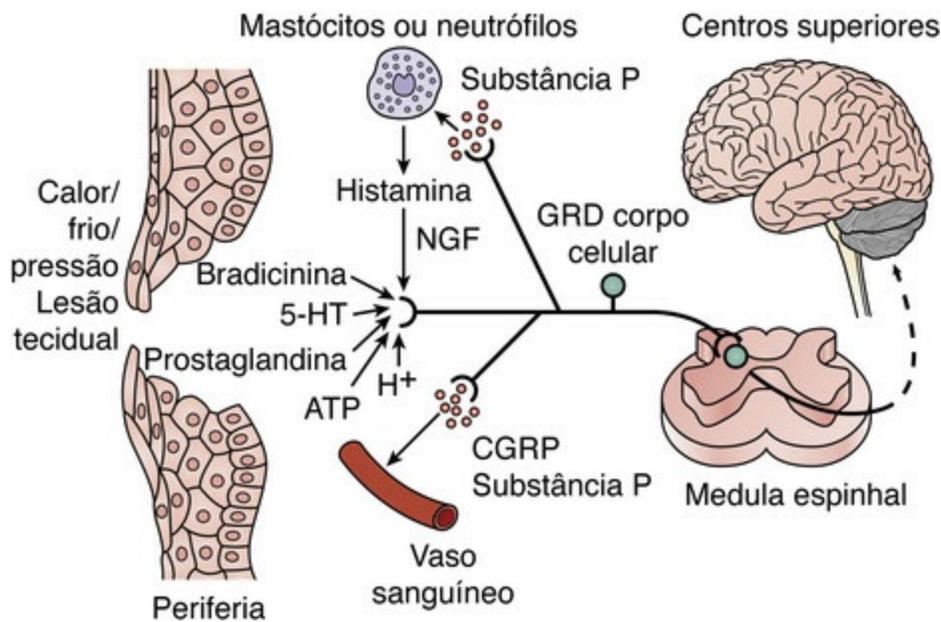


FIG. 42.1 Ativação dos neurônios nociceptivos.

Diferentes estímulos (físicos e químicos) podem iniciar ou aumentar a taxa de disparo de potencial de ação nos neurônios aferentes primários nociceptivos (*isto é*, induzir dor). Essas fibras aferentes projetam-se para o corno dorsal da medula espinhal, onde fazem sinapse nos neurônios que se projetam para os centros superiores. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; ATP, trifosfato de adenosina; CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; GRD, gânglio da raiz dorsal; NGF, fator de crescimento neuronal. (Adaptado de Julius D, Basbaum AI 2001 Nature 413, 203–210.)

Os corpos celulares das fibras aferentes nociceptivas situam-se nos gânglios da raiz dorsal; as fibras entram na medula espinhal através das raízes dorsais, terminando na substância cinzenta do corno posterior. A maioria das fibras aferentes nociceptivas termina na região superficial do corno posterior, com as fibras C e algumas fibras A δ inervando os corpos celulares nas lâminas I e II (também conhecidas como *substância gelatinosa*), enquanto outras fibras A penetram mais profundamente no corno posterior (lâmina V). A substância gelatinosa é rica em peptídeos opioides endógenos e em receptores opioides, e pode ser um local importante para a ação de fármacos semelhantes à morfina (pág. 513, Fig. 42.4).

As células nas lâminas I e V dão origem às principais vias de projeção do corno posterior até o tálamo. Para mais detalhes sobre o circuito do corno posterior, ver [Fields et al. \(2006\)](#).

Os neurônios nociceptivos aferentes liberam glutamato e, possivelmente, ATP, como os neurotransmissores rápidos nas suas sinapses centrais no corno dorsal. A ação do glutamato nos receptores AMPA é responsável pela rápida transmissão sináptica na primeira sinapse no corno dorsal. Também ocorre uma resposta mais lenta mediada pelos receptores NMDA e que é importante para o fenômeno de *wind-up* (Fig. 42.2). Os neurônios nociceptivos aferentes também contêm vários neuropeptídeos (Cap. 18), principalmente substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e galanina. Estes são liberados como mediadores, tanto nos terminais centrais quanto nos periféricos, e desempenham um papel importante na patologia da dor. No nível periférico, a substância P e o CGRP produzem algumas das características da inflamação neurogênica, enquanto a galanina é anti-inflamatória. Os antagonistas do CGRP apresentam potencial no tratamento da enxaqueca (Cap. 15), mas não demonstraram ser

eficazes em outros estados de dor. Em modelos animais, demonstrou-se que a substância P que atua nos receptores NK_1 estava relacionada com o *wind-up* e a sensibilização central no corno dorsal ([Fig 42.2](#)). No entanto e surpreendentemente, os antagonistas da substância P nos receptores NK_1 revelaram-se ineficazes como analgésicos em seres humanos, embora possuam atividade antiemética ([Cap. 30](#)).

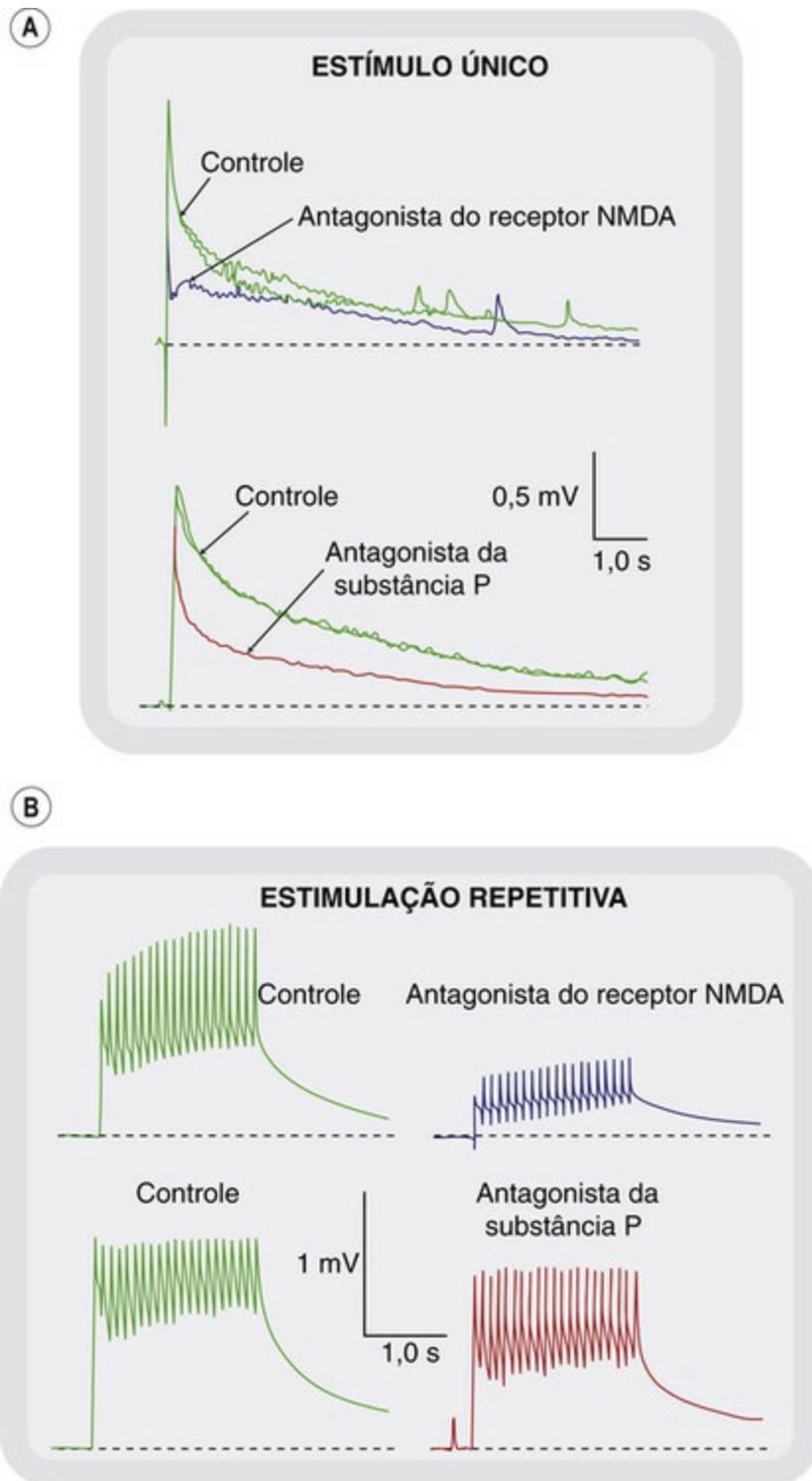


FIG. 42.2 Efeito do glutamato e de antagonistas da substância P sobre a transmissão nociceptiva na medula espinhal de rato.

A pata de rato é inflamada por irradiação ultravioleta dois dias antes do experimento, procedimento este que induz hiperalgesia e facilitação na medula espinhal. A resposta sináptica foi registrada a partir da raiz anterior em resposta à estimulação de fibras C na raiz posterior com estímulos únicos **[A]** ou estímulos repetitivos **[B]**. São mostrados os efeitos do antagonista do receptor NMDA d-AP-5 (Cap. 38) e do antagonista da substância P RP 67580 (seletivo para receptores de neurocinina tipo 2, NK₂). O componente lento da resposta sináptica é reduzido pelos antagonistas **[A]**, assim como a expansão temporal (*wind-up*) da resposta à estimulação repetitiva **[B]**. Estes efeitos são muito menos pronunciados no animal normal. Desse modo, o glutamato, atuando sobre receptores NMDA, e a substância P, atuando sobre os receptores NK₂, envolvem-se na transmissão nociceptiva, e sua contribuição aumenta em decorrência da hiperalgesia inflamatória. (Registros gentilmente fornecidos por L Urban and SW Thompson.)

Modulação na via nociceptiva

A dor aguda, em geral, é bem explicada em termos de nocicepção – estímulo nociceptivo excessivo originando sensação intensa e desagradável. Diferentemente, a maioria dos estados crônicos¹ associa-se a aberrações da via fisiológica normal, dando origem a *hiperalgesia* (aumento da intensidade da dor associada a estímulo nocivo leve), *alodinia* (dor provocada por estímulo não nocivo) ou dor espontânea sem qualquer estímulo precipitante. Alguns dos principais mecanismos encontram-se resumidos na [Figura 42.3](#).

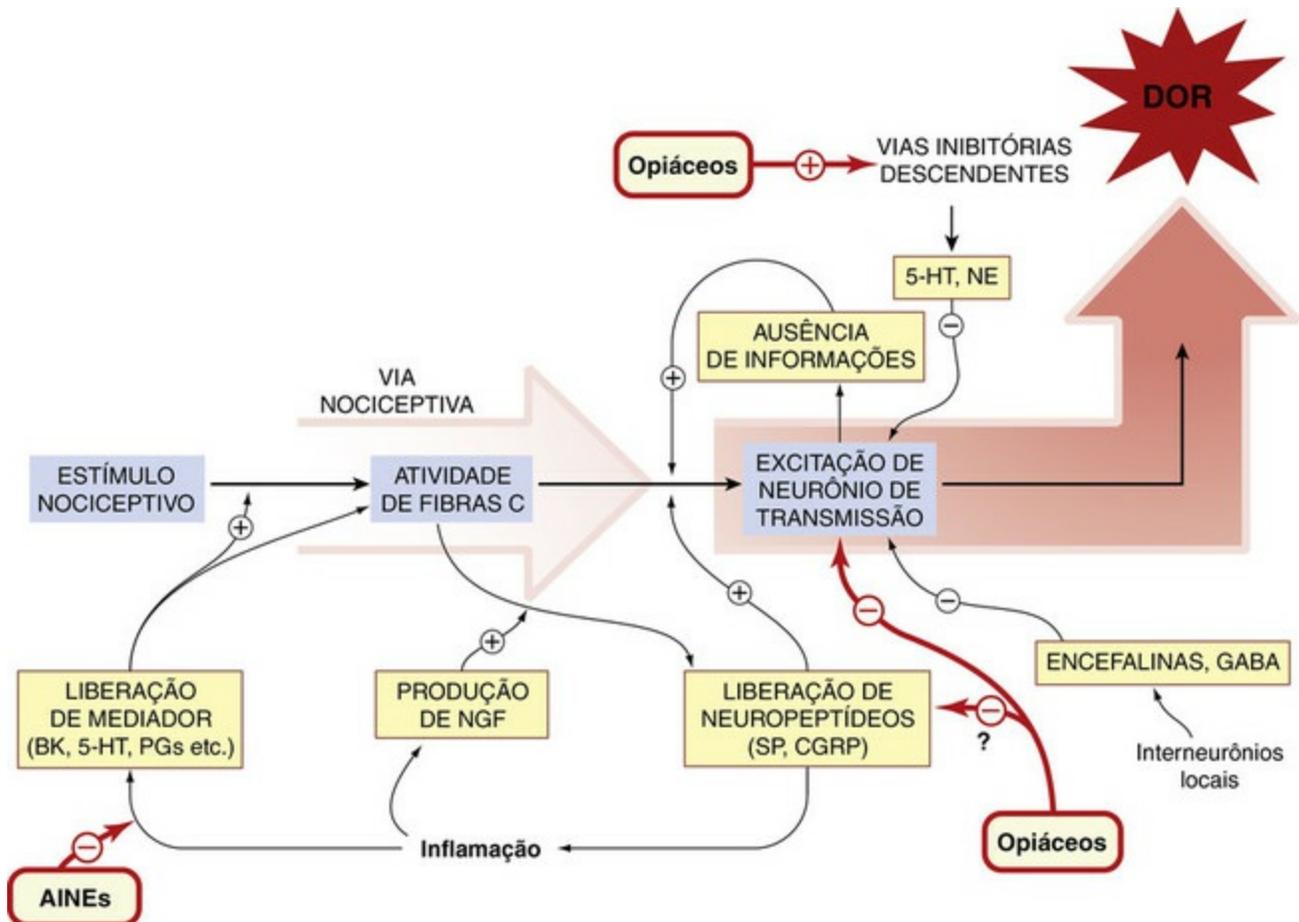


FIG. 42.3 Resumo dos mecanismos modulatórios na via nociceptiva.

5-HT, 5-hidroxitriptamina; BK, bradicinina; CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; NE, norepinefrina; NGF, fator de crescimento neural; NO, óxido nítrico; AINE, anti-inflamatório não esteroidal; PG, prostaglandina; SP, substância P.

Hiperálgia e alodinia

▼ Qualquer pessoa que tenha sofrido uma queimadura ou um entorse de tornozelo experimentou hiperálgia e alodinia. A hiperálgia envolve sensibilização das terminações nervosas nociceptivas periféricas e facilitação central da transmissão no nível do corno posterior e do tálamo. O componente periférico deve-se à ação de mediadores como a bradicinina e as prostaglandinas atuando sobre as terminações nervosas. O componente central reflete a facilitação da transmissão sináptica no corno posterior da medula espinhal (Yaksh, 1999). As respostas sinápticas dos neurônios do

corno posterior aos estímulos nociceptivos exibem o fenômeno de somação temporal tipo *wind-up* (“espalhamento”) – ou seja, os potenciais sinápticos aumentam constantemente em amplitude com cada estímulo – quando estímulos repetidos chegam em frequências fisiológicas. Esta facilitação de transmissão dependente de atividade tem características em comum com o fenômeno de potencialização de longo prazo, o que é descrito no [Capítulo 38](#), e os mecanismos químicos subjacentes a isso também podem ser semelhantes. No corno posterior, a facilitação é bloqueada por antagonistas do receptor NMDA e, também, em parte, pelos antagonistas da substância P e por inibidores da síntese do óxido nítrico (NO) ([Figs. 42.2 e 42.3](#)).

A substância P e o CGRP liberados dos neurônios aferentes primários ([Fig. 42.1](#)) também atuam na periferia, promovendo inflamação por seus efeitos sobre os vasos sanguíneos e células do sistema imune ([Cap. 18](#)). Este mecanismo, conhecido como inflamação neurogênica, amplifica e sustenta a reação inflamatória e a ativação de fibras aferentes nociceptivas que a acompanha.

A facilitação central é um componente importante da hiperalgesia patológica (p. ex., aquela associada a respostas inflamatórias). Os mediadores responsáveis pela facilitação central incluem substância P, CGRP, fator de crescimento neural (NGF, do inglês *nerve growth factor*), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) e NO, bem como muitos outros. Por exemplo, NGF, um mediador semelhante às citocinas produzido pelos tecidos periféricos, particularmente na inflamação, atua no receptor associado às quinases (conhecido como TrkA) sobre os neurônios aferentes nociceptivos, aumentando sua excitabilidade elétrica, a quimiossensibilidade e o conteúdo de peptídeos e também promovendo a formação de contatos sinápticos. O aumento da produção de NGF pode ser importante mecanismo pelo qual a transmissão nociceptiva torna-se facilitada na lesão tecidual, levando à hiperalgesia ([Mantyh et al., 2011](#)). Aumento da expressão gênica nos neurônios sensitivos é induzido por NGF e outros mediadores inflamatórios; os genes suprarregulados incluem os genes para neuropeptídeos e neuromoduladores (p. ex., CGRP, substância P e BDNF), assim como para os receptores (p. ex., receptor transitório de potencial TRPV1 e P2X) e canais de sódio, e têm o efeito global de facilitar a transmissão na primeira retransmissão sináptica no corno posterior. O BDNF liberado das terminações nervosas aferentes primárias ativa o receptor associado às quinases TrkB nos neurônios pós-sinápticos do corno dorsal que levam à fosforilação dos receptores de glutamato e da subunidade GluN1 do receptor NMDA e, portanto, à sua sensibilização, o que resulta na facilitação sináptica no corno posterior.

A excitação dos neurônios nociceptivos sensoriais depende, assim como em outros neurônios ([Cap. 4](#)), de canais de sódio dependentes de voltagem. Indivíduos que expressam mutações não funcionais em *Na_v1.7* são incapazes de vivenciar dor. A expressão de certos subtipos de canais de sódio (p. ex., canais Na_v1.3, Na_v1.7 e Na_v1.8) está aumentada nos neurônios sensitivos em diversos estados fisiológicos de dor, e o aumento de sua atividade é a base para a sensibilização a estímulos externos que ocorrem na dor inflamatória e na hiperalgesia (ver [Cap. 4](#), para mais detalhes sobre os canais de sódio dependentes de voltagem). Consistente com essa hipótese é o fato de

que muitos fármacos antiepilépticos e antiarrítmicos, os quais atuam através do bloqueio dos canais de sódio (Caps. 21 e 45), também encontram aplicação como analgésicos.

Transmissão da dor para os centros superiores

Do corno posterior, os axônios ascendentes nervosos trafegam pelos tratos espinotalâmicos contralaterais e fazem sinapse com neurônios presentes principalmente nas partes anterior e medial do tálamo, a partir das quais existem outras projeções para o córtex somatossensitivo. No tálamo medial em particular, muitas células respondem especificamente a estímulos nociceptivos na periferia, e as lesões nesta área causam analgesia. Estudos funcionais do cérebro por imagens em indivíduos conscientes foram realizados para localizar as regiões envolvidas no processamento da dor. Estes incluem áreas sensitivas e discriminatórias, como o córtex somatossensitivo primário e secundário, tálamo e partes posteriores da ínsula, assim como áreas afetivas, áreas cognitivas, como porções anteriores da ínsula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal (Tracey, 2008).

Controles inibitórios descendentes

As vias descendentes (Fig. 42.4) controlam a transmissão de impulsos no corno posterior. Uma parte-chave deste sistema descendente é a área *cinzenta periaquedutal* (CPA) do mesencéfalo, pequena área de substância cinzenta que envolve o canal central. Em 1969, Reynolds verificou que a estimulação elétrica desta área cerebral no rato causava analgesia suficientemente intensa para que pudesse ser realizada cirurgia abdominal sem anestesia e sem desencadear qualquer resposta acentuada. A sensibilidade não dolorosa não era afetada. A CPA recebe impulsos de muitas outras regiões cerebrais, inclusive do hipotálamo, amígdala e córtex, sendo a principal via através da qual impulsos corticais e outros atuam sobre o controle da “comporta” (*gate*) no corno posterior.

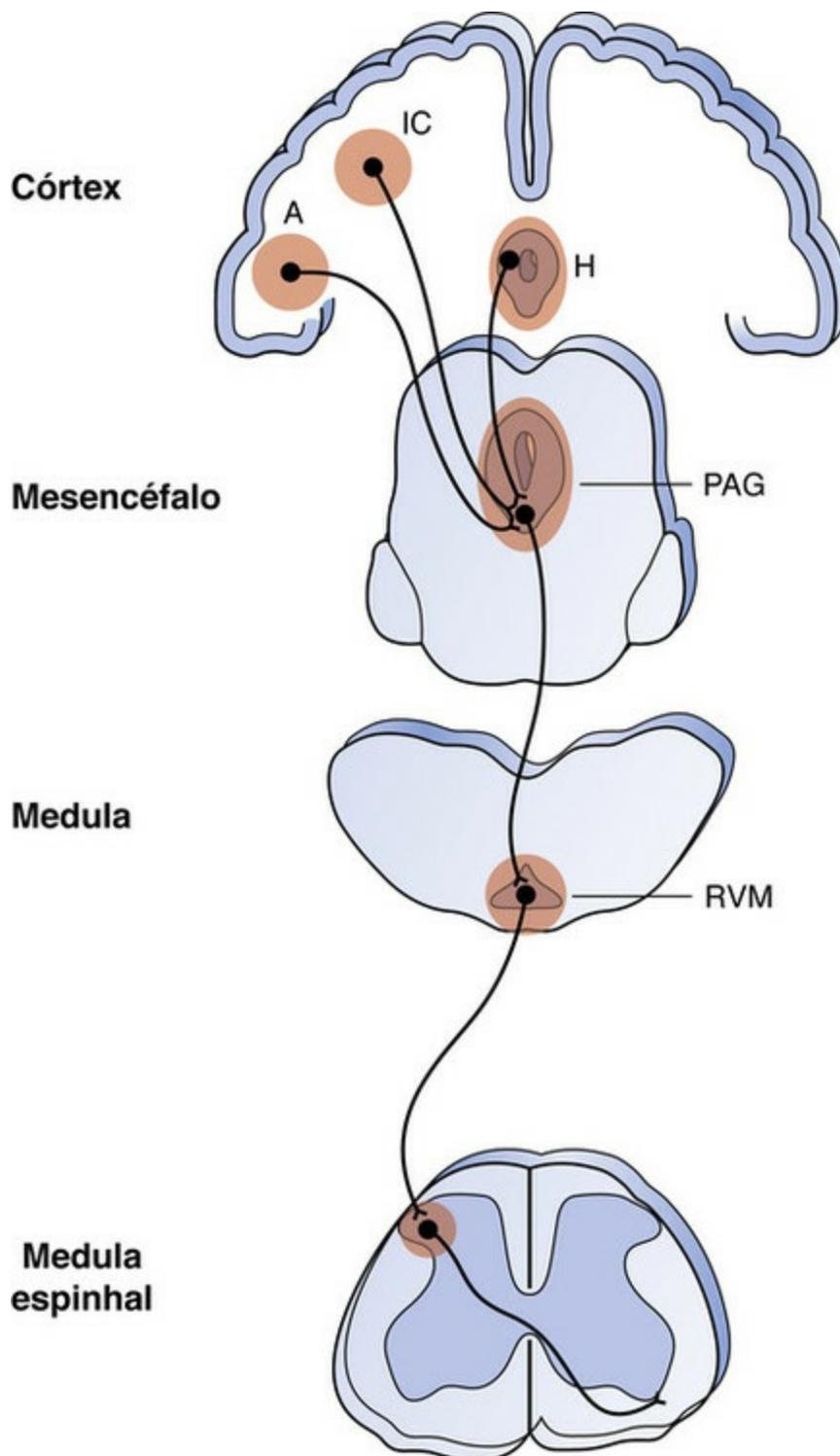


FIG. 42.4 Sistema de controle descendente da dor e locais de ação dos opioides para alívio da dor. Os opioides induzem analgesia quando microinjetados no córtex insular (CI), amígdala (A), hipotálamo (H), região periaquedutal cinza (PAG) e medula rostroventral (RVM), assim como dentro do corno dorsal da medula espinhal. A PAG recebe o estímulo dos centros superiores e é o principal centro de débito do sistema límbico. Ela se projeta para a RVM. Da RVM, as fibras inibitórias descendentes, algumas das quais contêm 5-hidroxitriptamina, se projetam para o corno dorsal da medula espinhal. As áreas rosa sombreadas indicam as regiões que expressam os receptores opioides μ . As vias ilustradas nesse diagrama encontram-se muito simplificadas. (Adaptado de Fields H 2001 Prog Brain Res 122, 245–253. For a fuller account of the descending pain modulating pathways, v. [Fields, 2004.](#))

A CPA projeta-se primeiramente para o bulbo rostroventral (RVM, do inglês *rostroventral medulla*) e, daí, através do funículo posterolateral da medula espinhal, para o corno posterior. Dois transmissores importantes nesta via são a 5-hidroxitriptamina (5-HT; serotonina) e a encefalina, que atuam, diretamente ou através de interneurônios,

inibindo a descarga de neurônios espinotalâmicos (Fig. 42.4).

A via inibitória descendente provavelmente é local importante de ação para analgésicos opioides. CPA e substância gelatinosa (SG) são particularmente ricas em neurônios contendo encefalina, e os antagonistas de opioides, como a naloxona (pág. 526), podem impedir analgesia eletricamente induzida, o que sugeriria que os peptídeos opioides endógenos podem funcionar como transmissores neste sistema. O papel fisiológico dos peptídeos opioides em regular a transmissão da dor tem sido controverso, principalmente porque, sob condições normais, a naloxona tem relativamente pouco efeito sobre o limiar de dor. Sob condições patológicas, contudo, quando o estresse está presente, a naloxona causa hiperalgesia, significando que o sistema de opioides está ativo.

Os interneurônios no corno dorsal contêm GABA (Cap. 38). A ativação destes interneurônios libera GABA, que inibe a transmissão pelos terminais primários aferentes.

Também existe uma via noradrenérgica a partir do *locus coeruleus* (LC; Cap. 39), a qual apresenta efeito inibitório semelhante sobre a transmissão no corno dorsal. Surpreendentemente, os opioides inibem esta via, em vez de ativá-la. A utilização de antidepressivos tricíclicos para o controle da dor provavelmente depende da potencialização dessa via.

Acredita-se que as vias purinérgicas inibitórias descendentes possam liberar adenosina no receptores A_1 nos neurônios do corno dorsal e, dessa forma, produzirem analgesia.

Dor neuropática

Doença neurológica que afeta a via sensitiva e pode produzir dor crônica intensa – a denominada *dor neuropática* – não relacionada com qualquer lesão de tecido periférico. Isso ocorre com alterações no sistema nervoso central (SNC), como acidente vascular encefálico (AVE) e esclerose múltipla, ou com afecções associadas a lesões de nervos periféricos, como traumas mecânicos, neuropatia diabética ou infecção por herpes-zóster. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a este tipo de dor são pouco entendidos, embora se acredite que a atividade espontânea nos neurônios sensitivos lesados, em razão da expressão exagerada ou de redistribuição dos canais de sódio controlados por voltagem, seja um fator. Além disso, ocorre sensibilização central. A parte simpática do sistema nervoso também desempenha algum papel, porque os neurônios sensitivos lesados podem expressar receptores α -adrenérgicos e desenvolver sensibilidade à norepinefrina que, em condições normais, não possuem. Desse modo, estímulos fisiológicos que provocam respostas simpáticas podem produzir dor intensa, fenômeno descrito clinicamente como dor mediada pelo simpático. A dor neuropática, que parece ser um componente de muitos tipos de dor clínica (inclusive afecções comuns, como a lombalgia e a dor do câncer, bem como a dor das amputações), responde muito pouco a analgésicos convencionais, porém pode ser aliviada por agentes antidepressivos e antiepilépticos (pág. 527). Novos alvos em potencial são discutidos no final deste

Sinalização química na via nociceptiva

Quimiossensibilidade das terminações nervosas nociceptivas

Na maioria dos casos, a estimulação das terminações nociceptivas na periferia tem origem química. O excesso de estímulos mecânicos ou térmicos obviamente pode causar dor aguda, mas a persistência de tal dor, depois de removido o estímulo, ou a dor decorrente de alterações inflamatórias ou isquêmicas nos tecidos, em geral, reflete alteração do ambiente químico dos aferentes de dor. O atual estado de conhecimentos é resumido na [Figura 42.5](#).



Modulação da transmissão de dor

- As vias descendentes provenientes do mesencéfalo e do tronco encefálico exercem forte efeito inibitório sobre a transmissão no corno posterior. A estimulação elétrica da área cinzenta periaquedutal causa analgesia através deste mecanismo.
- A inibição descendente é mediada principalmente pelas encefalinas, 5-hidroxitriptamina (serotonina), norepinefrina (noradrenalina) e adenosina. Os opioides promovem analgesia, em parte por ativarem essas vias descendentes, em parte por inibirem a transmissão no corno dorsal e em parte por inibirem a excitação das terminações nervosas sensitivas na periferia.
- A atividade repetitiva das fibras C facilita a transmissão através do corno posterior (somação temporal – *wind-up*) por mecanismos que envolvem a ativação de receptores de NMDA e de substância P.

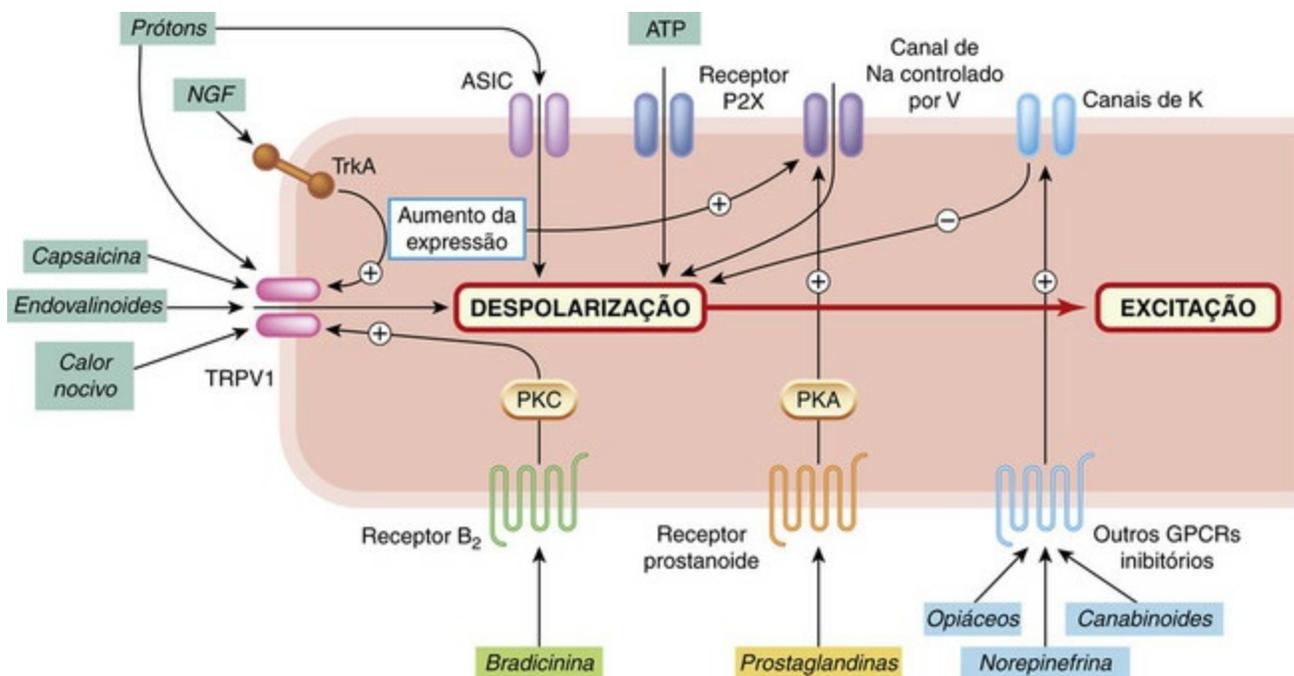


FIG. 42.5 Canais, receptores e mecanismos de transdução de terminações aferentes nociceptivas.

São mostrados somente os canais principais dos receptores. Os canais controlados por ligantes incluem os canais iônicos sensíveis a ácido (ASICs), os canais sensíveis ao ATP (receptores P2X) e o canal sensível à capsaicina (TRPV1), que também é sensível a prótons e à temperatura. São mostrados vários receptores facilitadores e inibitórios acoplados à proteína G (GPCRs), os quais regulam a função dos canais através de vários sistemas de segundos mensageiros. Fatores de crescimento, como o fator de crescimento neural (NGF), atuam através de receptores ligados a quinases (TrkA) para controlar a função dos canais iônicos e a expressão de genes. Receptor B₂, receptor tipo 2 da bradicinina; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C.

Canais TRP – sensação térmica e dor

A família dos canais dos *receptores transitórios de potencial* (TRP, do inglês *transient receptor potential*) compreende aproximadamente 27 ou mais canais iônicos estruturalmente relacionados, que servem para grande variedade de funções fisiológicas (Flockerzi & Nilius, 2007). Dentro dessa família existe um grupo de canais presentes nos neurônios sensitivos que são ativados tanto por estímulos térmicos, através de ampla variação de temperaturas, quanto por agentes químicos (Tabela 42.1). Em relação à dor, os canais mais importantes são o TRPV1, TRPM8 e TRPA1.

Tabela 42.1

Canais TRP termossensíveis expressos pelos neurônios sensitivos

Tipo do canal	TRPA1	TRPM8	TRPV4	TRPV3	TRPV1	TRPV2
Temperatura de ativação (°C)	< 17	8-28	> 27	> 33	> 42	> 52
Ativadores químicos	Icilina Óleo de Wintergreen (da planta <i>Gaultheria procumbens</i>) Óleo mostarda	Mentol Icilina Eucalipto Gerânio	4 α PDD	Cânfora Mentol Eugenol	Capsaicina Prótons Anandamida Cânfora Resiniferatoxina Eugenol	Δ^9 -THC

4 α PDD, 12,13-didecanoato de 4-alfa-forbol; Δ^9 -THC, Δ^9 -tetra-hidrocanabinol.

▼ A **capsaicina**, substância encontrada nas pimentas que lhes dá sua característica picante, excita seletivamente terminações nervosas nociceptivas, causando intensa dor se injetada na pele ou aplicada a estruturas sensíveis como a córnea.² Seu efeito é produzido através da ativação de TRPV1.³ Os agonistas, como a capsaicina, abrem o canal, que é permeável a Na⁺, Ca²⁺ e outros cátions, causando despolarização e início de potenciais de ação. O grande influxo de Ca²⁺ nas terminações nervosas periféricas também resulta em liberação de peptídeos (principalmente substância P e CGRP), causando intensas respostas vasculares e outras respostas fisiológicas. O influxo de Ca²⁺ pode ser o suficiente para causar degeneração das terminações nervosas, a qual leva dias ou semanas para se recuperar. Tentativas de usar capsaicina aplicada topicamente para aliviar afecções dolorosas da pele têm tido algum sucesso, mas o acentuado efeito irritante inicial é uma grande desvantagem. A capsaicina aplicada à bexiga causa degeneração das terminações aferentes primárias e tem sido usada para tratar incontinência associada à hiper-reatividade vesical no AVE ou em pacientes com trauma medular. Aferentes com fibras C na bexiga servem a uma função reflexa local, que promove esvaziamento quando a bexiga é distendida, tornando-se exagerado o reflexo quando se perde o controle central.

O TRPV1 responde não somente aos agonistas semelhantes à capsaicina, mas também a outros estímulos (Tabela 42.1), incluindo temperaturas superiores a 42°C (o limiar para dor) e concentrações de prótons na faixa micromolar (pH 5,5 e inferior), o que também causa dor. Portanto, o receptor apresenta características “polimodais” incomuns e acredita-se que desempenhe papel central na nocicepção. Assim como muitos outros receptores ionotrópicos, o TRPV1 é modulado pela fosforilação, e várias substâncias causadoras de dor que atuam através dos receptores acoplados à proteína G (p. ex., bradicinina) agem sensibilizando o TRPV1. Uma pesquisa por ligantes endógenos para TRPV1 revelou, surpreendentemente, que a **anandamina** (mediador lipídico previamente identificado como agonista dos receptores canabinoides; Cap. 19) também é agonista de TRPV1, embora menos potente que a capsaicina. Foi descoberto que os camundongos nocaute para TRPV1 apresentam redução da responsividade ao calor nocivo e também falharam em mostrar hiperalgesia térmica em resposta à

inflamação. Esta última observação é interessante, pois se sabe que a expressão de TRPV1 aumenta na inflamação e que este pode ser o mecanismo-chave através do qual a hiperalgesia ocorre. Várias companhias farmacêuticas têm desenvolvido agonistas de TRPV1 – para atuarem como agentes dessensibilizantes – e antagonistas como analgésicos. No entanto, verificou-se que os agonistas de TRPV1 provocavam hipotermia, associada a uma ativação dos neurônios hipotalâmicos termorreguladores, e que os antagonistas de TRPV1 induziam hipertermia, consistente com uma função do TRPV1 no controle da temperatura corporal e também na nocicepção.

A TRPM8 e a TRPA1 reagem mais ao frio do que ao calor ([Tabela 42.1](#)). A TRPM8 é importante na hipersensibilidade ao frio, que é frequentemente uma característica da dor neuropática. A TRPA1 é ativada, em algumas situações experimentais, através de temperaturas frias nocivas, cálcio, substâncias causadoras de dor e mediadores inflamatórios; por isso pode também ser considerada um sensor polimodal. Poderá ser importante na ação analgésica do paracet (pág. [526](#)).

²Qualquer pessoa que tenha esfregado os olhos depois de cortar pimentas sabe o que é isso.

³O receptor foi originalmente conhecido como receptor vaniloide, pois muitos compostos semelhantes à capsaicina são baseados na estrutura do ácido vanílico.

Cininas

Quando aplicadas às terminações nervosas sensoriais, a *bradiginina* e a *calidina* ([Cap. 18](#)) induzem dor intensa. Estes dois peptídeos muito semelhantes são produzidos no caso de lesão tecidual através da clivagem proteolítica das quininas ativas a partir de um precursor proteico contido no plasma. A bradiginina atua, em parte, por liberação de prostaglandinas, que aumentam fortemente a ação direta da bradiginina sobre as terminações nervosas ([Fig. 42.6](#)). A bradiginina atua sobre os receptores B₂ ([Cap. 18](#)) nos neurônios nociceptivos. Os receptores B₂ são acoplados à ativação de uma isoforma específica de proteína quinase C (PKC ϵ), que fosforila TRPV1 e facilita a abertura do canal TRPV1.

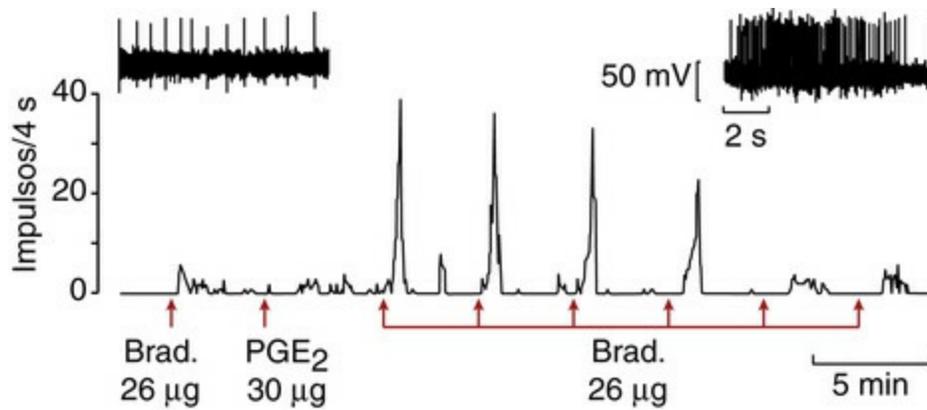


FIG. 42.6 Resposta de um neurônio aferente nociceptivo à bradicinina (Brad.) e prostaglandina. Os registros foram feitos de uma fibra aferente nociceptiva que inerva um músculo, e foram injetados fármacos na irrigação arterial. Registros superiores: registros de fibra única, mostrando descarga causada exclusivamente por bradicinina (à esquerda) e por bradicinina após injeção de prostaglandina (à direita). Traçado inferior: medidor de frequência registrando descarga em fibra única, mostrando realce de longa duração de resposta à bradicinina depois de uma injeção de prostaglandina E₂ (PGE₂). A própria prostaglandina não provocou descarga. (De Mense S 1981 Brain Res 225, 95.)

▼ A bradicinina é convertida, nos tecidos, por remoção de um resíduo arginina terminal em *des-Arg⁹ bradicinina*, que atua seletivamente sobre os receptores B₁. Os receptores B₁ estão, normalmente, expressos em níveis muito baixos, mas sua expressão é fortemente suprarregulada em tecidos inflamados. Animais transgênicos nocaute, que não possuem algum dos dois tipos de receptores, mostram redução da hiperalgesia inflamatória. São conhecidos antagonistas específicos competitivos para os receptores B₁ e B₂, incluindo peptídeos, como o antagonista B₂ **icatibanto** (Cap. 18), bem como não peptídeos. Esses apresentam propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, mas ainda não foram desenvolvidos para uso clínico.

Prostaglandinas

As prostaglandinas não causam dor por si sós, mas intensificam fortemente o efeito produtor de dor de outros agentes, como a 5-hidroxitriptamina ou a bradicinina (Fig. 42.6). As prostaglandinas das séries E e F são liberadas na inflamação (Cap. 17) e também durante isquemia tecidual. Os antagonistas dos receptores EP₁ reduzem a hiperalgesia inflamatória em modelos animais. As prostaglandinas sensibilizam as terminações nervosas a outros agentes, em parte por inibição dos canais de potássio, e, em parte, por facilitação – através de reações de fosforilação do segundo mensageiro (Cap. 3) – dos canais de cátion abertos por agentes nociceptivos. É de interesse o fato de que a própria bradicinina causa liberação de prostaglandinas e, desse modo, tem poderoso efeito de “autossensibilização” sobre os aferentes nociceptivos. Outros eicosanoides, incluindo a prostaciclina, os leucotrienos e os instáveis derivados do ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) (Cap. 17), também podem ser importantes. Os efeitos analgésicos dos AINEs (Cap. 26) decorrem da inibição da síntese de prostaglandinas.

Outros mediadores periféricos

Vários metabólitos e substâncias são liberados de células lesadas ou isquêmicas, ou de tecidos inflamados, incluindo ATP, prótons (produzidos por ácido láctico), 5-HT, histamina e K^+ , muitos dos quais afetam as terminações nervosas nociceptivas.

O ATP excita as terminações nervosas nociceptivas por atuação sobre os receptores $P2X_3$ homoméricos, ou sobre os receptores heteroméricos $P2X_2/P2X_3$ (Cap. 16), canais iônicos operados por ligantes, que são seletivamente expressos por estes neurônios. A infrarregulação dos receptores $P2X_3$, por DNA antissenso, reduz a dor inflamatória.⁴ Antagonistas deste receptor mostraram-se analgésicos em modelos animais e podem ser desenvolvidos para uso clínico. Também podem ser eficazes no tratamento da tosse. Outros receptores P2X ($P2X_4$ e $P2X_7$) são expressos na micróglia da coluna espinhal; sua ativação resulta na liberação de citocinas e quimiocinas que, por sua vez, atuam nos neurônios adjacentes para promoção de hipersensibilidade. ATP e outros mediadores do tipo purina, como a adenosina, também desempenham papel no corno posterior, e outros tipos de purinorreceptores também poderão ser acionados por analgésicos no futuro. A adenosina, na periferia, exerce efeitos duplos – ao atuar nos receptores A_1 provoca analgesia, mas, ao atuar nos receptores A_2 , provoca o efeito contrário.

O pH baixo excita os neurônios aferentes nociceptivos, em parte, por abertura de canais de cátions ativados por prótons (canais iônicos sensíveis a ácidos), e, em parte, por facilitação de TRPV1 (pág. 513).

A 5-hidroxitriptamina causa excitação, mas estudos com antagonistas sugerem que desempenha, no máximo, um papel menor. A histamina também é ativa, mas causa prurido, e não dor real. Ambas as substâncias são liberadas localmente na inflamação (Caps. 15 e 17).

Em resumo, as terminações para dor podem ser ativadas ou sensibilizadas por ampla variedade de mediadores endógenos cujos receptores costumam estar suprarregulados ou infrarregulados sob condições fisiopatológicas.

Fármacos analgésicos

Fármacos opioides

O ópio é um extrato do suco da papoula *Papaver somniferum*, que contém **morfina** e outros alcaloides relacionados. Vem sendo usado com finalidades sociais e medicinais há milhares de anos como agente promotor de euforia, analgesia e para evitar a diarreia. Foi introduzido na Grã-Bretanha no final do século XVII; geralmente, é administrado por via oral como “tintura de láudano”, cuja dependência adquiriu certo selo social durante os 200 anos seguintes. A situação mudou quando foram inventadas a seringa hipodérmica e a agulha em meados do século XIX, e a dependência de opioides começou a assumir significado mais assustador (Cap. 49).



- A nocicepção é o mecanismo pelo qual estímulos periféricos nocivos são transmitidos ao sistema nervoso central. Dor é uma experiência subjetiva, nem sempre associada à nocicepção.
- Nociceptores polimodais (NPMs) são o principal tipo de neurônio sensitivo periférico que responde a estímulos nocivos. A maioria é de fibras C não mielinizadas cujas terminações respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos.
- Os estímulos químicos que atuam sobre os NPMs para causar dor incluem bradicinina, prótons, ATP e vaniloides (p. ex., **capsaicina**). Os NPMs são sensibilizados pelas prostaglandinas, o que explica o efeito analgésico de fármacos semelhantes à **aspirina**, particularmente na presença de inflamação.
- O receptor TRPV1 responde ao calor nocivo, bem como a agonistas semelhantes à **capsaicina**. O mediador lipídico **anandamida** é um agonista nos receptores TRPV1, bem como agonista dos receptores canabinoides endógenos.
- As fibras nociceptivas terminam nas camadas superficiais do corno posterior, formando conexões sinápticas com neurônios de transmissão que se dirigem ao tálamo.
- Os neurônios NPMs liberam glutamato (transmissor rápido) e vários peptídeos que atuam como transmissores lentos. Também são liberados peptídeos periféricamente que contribuem para inflamação neurogênica.
- A dor neuropática, associada à lesão dos neurônios da via nociceptiva, e não a estímulo periférico excessivo, é frequentemente componente de estados dolorosos crônicos e pode responder mal aos analgésicos opioides.

A história da pesquisa sobre opioides é apresentada por [Corbett et al. \(2006\)](#).

Aspectos químicos

A estrutura da morfina ([Fig. 42.7](#)) foi determinada em 1902, e, desde então, muitos compostos opioides semissintéticos (produzidos por modificação química da morfina) e inteiramente sintéticos foram estudados. Elementos importantes de cada grupo químico são apresentados na [Figura 42.7](#), com as estruturas químicas apresentadas em uma forma que destaca a sua semelhança com a morfina.

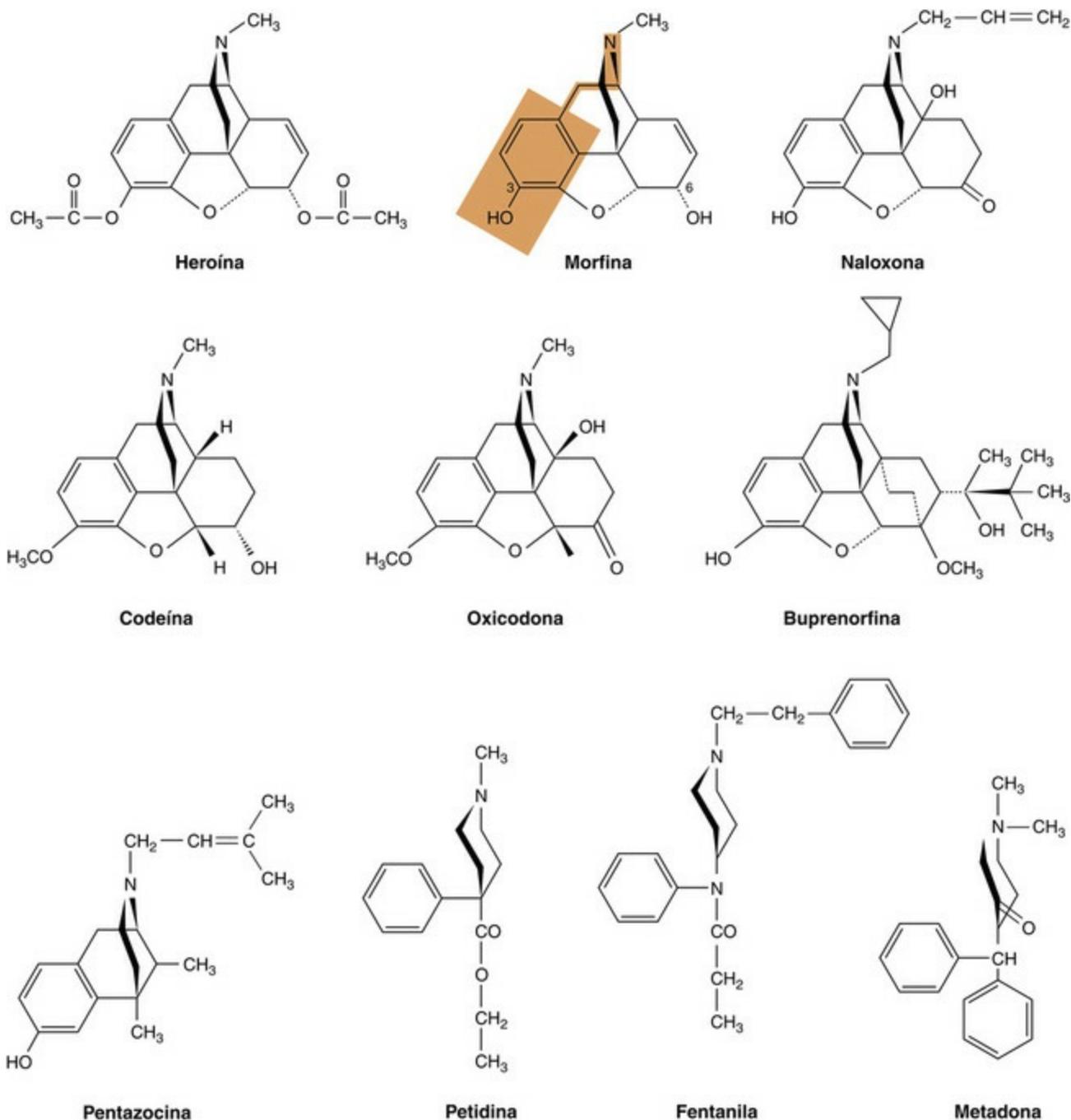


FIG. 42.7 Estruturas de alguns analgésicos opioides.

A área realçada indica a parte da molécula da morfina que é estruturalmente semelhante à tirosina, o aminoácido N-terminal nas endorfinas. Os átomos de carbono 3 e 6 na estrutura da morfina estão assinalados. A diamorfina (heroína) é a 3,6-diacetilmorfina e a morfina é metabolizada pela adição de um grupamento glicurônico, tanto na posição 3 quanto na posição 6.

A morfina é um derivado fenantrênico com dois anéis planares e duas estruturas alifáticas em anel, que ocupam um plano aproximadamente em ângulo reto com o restante da molécula (Fig. 42.7). As partes mais importantes da molécula para a atividade opioide são os grupamentos hidroxila livres no anel benzênico que está ligado ao átomo de nitrogênio através de dois átomos de carbono. Têm sido produzidas variantes da molécula da morfina por substituição em um ou ambos os grupamentos hidroxila (p. ex., **diamorfina**⁵ 3,6-diacetilmorfina, **codeína** 3-metoximorfina e **oxycodona**). A **petidina** e o **fentanil** representam mudanças mais acentuadas relativamente à estrutura básica da morfina. A petidina foi originalmente investigada como um novo agente antimuscarínico, mas descobriu-se que tinha atividade opioide analgésica. Embora a estrutura da

metadona não apresenta uma relação química óbvia com a morfina, pensa-se que assume uma conformação semelhante em solução. A troca de um substituinte volumoso no átomo de nitrogênio da morfina introduz a atividade antagonista na molécula (p. ex., **naloxona**).

Receptores opioides

A proposta de que os opioides induzem analgesia e seus outros efeitos através da interação com receptores específicos surgiu pela primeira vez na década de 1950, e baseava-se nos requisitos estruturais e estereoquímicos específicos e essenciais para essa atividade. Entretanto, somente com o desenvolvimento de moléculas com atividade antagonista (p. ex., a naloxona) que a noção de um receptor específico foi aceita. Martin *et al.* forneceram, então, a evidência farmacológica para múltiplos tipos de receptores opioides. Eles propuseram três tipos de receptor, denominados μ , κ e σ .⁶ Posteriormente, no início da década de 1970, foi utilizada a ligação de radioligantes (Cap. 2) para demonstrar a presença dos receptores μ no cérebro.



Analgésicos opioides

- Terminologia:
 - *opiode*: qualquer substância, endógena ou sintética, que produz efeitos semelhantes aos da **morfina** e que são bloqueados por antagonistas como a **naloxona**
 - *opiáceos*: compostos como a **morfina** e a **codeína** que são encontrados na papoula
 - *analgésicos narcóticos*: termo antigo para opioides; o termo *narcótico* refere-se à capacidade de induzir o sono. Infelizmente, esse termo foi subsequentemente sequestrado e inadequadamente utilizado por alguns para se referir aos fármacos com potencial abusivo (Cap. 49).
- Os agonistas semelhantes à morfina mais importantes incluem a **diamorfina**, a **oxicodona** e a **codeína**.
- Os principais grupos de análogos sintéticos são as piperidinas (p. ex., **petidina** e **fentanila**), os fármacos semelhantes à metadona, os benzomorfanos (p. ex., **pentazocina**) e os derivados da tebaína (p. ex., **buprenorfina**).
- Os analgésicos opioides podem ser administrados por via oral, parenteral ou intratecal, para produzir analgesia.

Por que existem receptores específicos no cérebro para morfina, um fármaco que está presente na papoula? Hughes e Kosterlitz pensaram que deve haver uma substância endógena ou substâncias no cérebro que ativam esses receptores.⁷ Em 1975, eles descreveram o isolamento e a caracterização dos primeiros ligantes endógenos, as *encefalinas*. Atualmente, sabemos que as encefalinas são somente dois dos membros de uma grande família de peptídeos opioides endógenos conhecidos coletivamente como *endorfinas*, todas com um resíduo de tirosina no N-terminal. A estrutura química da tirosina inclui um grupamento amina separado do anel fenólico por dois átomos de carbono. Essa mesma estrutura (fenol-2 átomos de carbono-amina) também é encontrada

na estrutura da morfina (Fig. 42.7). Provavelmente é apenas sorte (boa ou má, dependendo do ponto de vista de cada um) que a papoula opiácea sintetize uma molécula alcaloide semirrígida, a morfina, sendo que uma parte se assemelha estruturalmente ao resíduo de tirosina nos peptídeos opioides endógenos.

No seguimento da descoberta das encefalinas, estudos farmacológicos e sobre ligação de ligantes revelaram outro receptor, δ , e os três tipos conhecidos de receptores (μ , δ e κ) foram clonados. Mais tarde, outro receptor opioide (ORL₁) que apresenta acentuado grau de homologia na sequência (> 60%) com os receptores opioides μ , δ e κ foi identificado, utilizando-se técnicas de clonagem, embora o antagonista naloxona não se ligue a esse novo receptor. A terminologia utilizada para os receptores opioides passou por diversas revisões ao longo dos últimos anos; neste capítulo, utilizaremos a terminologia clássica. Os quatro receptores opioides, μ , δ , κ e ORL₁, são acoplados à proteína G (Cap. 3).⁸ Os principais efeitos comportamentais resultantes de suas ativações encontram-se resumidos na Tabela 42.2. A interação de diferentes peptídeos opioides endógenos com os diferentes tipos de receptores encontra-se na Tabela 42.3. Alguns agentes que são usados como ferramentas experimentais para distinguir os diferentes tipos de receptores também são mostrados.

Tabela 42.2

Efeitos funcionais associados aos principais tipos de receptores opioides

Receptor (terminologia clássica)	μ	δ	κ	ORL ₁
Receptor (nova terminologia recomendada)	MOPr	DOPr	COPr	NOPr
Analgesia				
Supraespinal	+++	-?	-	Antiopioide ^a
Espinal	++	++	+	++
Periférica	++	-	++	-
Depressão respiratória	+++	++	-	-
Constricção da pupila	++	-	+	-
Redução da mobilidade gastrointestinal	++	++	+	-
Euforia	+++	-	-	-
Disforia e alucinações	-	-	+++	-
Sedação	++	-	++	-
Catatonía	-	-	-	++
Dependência física	+++	-	-	-

^aInicialmente, acreditava-se que os agonistas de ORL₁ produziam nocicepção ou hiperalgesia, porém, mais tarde, foi mostrado que eles revertem os efeitos analgésicos supraespinhais dos agonistas endógenos ou exógenos do receptor opioide μ .

Tabela 42.3

Fármacos receptor-seletivos para os peptídeos opioides endógenos

	μ	δ	κ	ORL ₁
Peptídeos endógenos				
β -endorfina	+++	+++	+	-
Leuencefalina	(++)	+++	+	-
Metencefalina	++	+++	+	-
Dinorfina	+	+	+++	-
Orfanina FQ/noniceptina ^a	-	-	-	+++
Ferramentas de pesquisa				
Agonistas				
DAMGO ^b	+++	-	-	-
DPDPE ^b	-	++	-	-
Enadolina	-	-	+++	-
Ro64-6198	-	-	-	+++
Antagonistas				
CTOP ^b	+++	-	-	-
Naltrindol	-	+++	+	-
Nor-binaltorfimina	+	+	+++	-
SB 612111	-	-	-	+++

Nota: + representa atividade agonista; entre parênteses são agonistas parciais; - ausência de atividade ou atividade fraca.

^aO ligante endógeno para o receptor ORL₁ é descrito na literatura, tanto como orfanina quanto como nociceptina.

^bDAMGO, DPDPE e CTOP são peptídeos sintéticos.

O desenvolvimento de cepas de camundongos transgênicos sem três dos receptores opioides revelou que os principais efeitos farmacológicos da morfina, incluindo a analgesia, são mediados pelo receptor μ .

Os quatro receptores opioides, aparentemente, formam conjuntos de receptores tanto homoméricos quanto heteroméricos. Os receptores opioides são, de fato, bastante promíscuos e podem formar heterômeros com receptores não opioides. Foi demonstrado que a heterodimerização entre receptores opioides resulta em características farmacológicas diferentes das observadas nos receptores monoméricos e pode explicar alguns dos subtipos de cada receptor que foram propostos. Outro nível de complexidade pode refletir *bias* (Cap. 3) através do qual diferentes ligantes que atuam no mesmo receptor opioide podem provocar diferentes respostas celulares e distribuição diferencial dos receptores (Kelly, 2013).

Agonistas e antagonistas

Os opioides variam não somente em sua especificidade para receptores, mas também em

sua eficácia nos diferentes tipos de receptor. Desse modo, alguns agentes atuam como agonistas ou agonistas parciais em um tipo de receptor, e antagonistas ou agonistas parciais em outro, produzindo quadro farmacológico muito complicado.

A **morfina** é, de fato, um agonista parcial nos receptores opioides μ . Isso pode surpreender alguns médicos devido ao fato de ela ser um potente analgésico que pode, em doses elevadas, induzir à morte em razão de depressão respiratória grave. Entretanto, quando consideramos a ativação do receptor, a morfina apresenta eficácia intrínseca menor do que os agonistas puros (Cap. 2). Outros fármacos opioides, notavelmente a **codeína** e o **dextropropoxifeno**, algumas vezes são denominados agonistas fracos, porque seus efeitos máximos, analgésicos e adversos, são menores que os da morfina. A **buprenorfina** é um agonista parcial que se dissocia lentamente dos receptores opioides. Provoca menor depressão respiratória que outros opioides. É um fármaco muito potente que também pode antagonizar o efeito de outros opioides devido a sua grande afinidade e baixa eficácia. A **pentazocina** apresenta uma atividade combinada de agonista κ e antagonista μ (ou agonista parcial fraco). Os fármacos com agonista κ têm tendência a causar disforia em vez de euforia. Os antagonistas como a **naloxona** e a **naltrexona** produzem muito pouco efeito quando administrados isoladamente a indivíduos saudáveis, e ao mesmo tempo pioram a dor crônica e bloqueiam os efeitos dos opioides.



Receptores de opioides

- Os receptores μ são responsáveis pela maioria dos efeitos analgésicos dos opioides e por alguns dos principais efeitos adversos (p. ex., depressão respiratória, constipação, euforia, sedação e dependência).
- A ativação dos receptores δ resulta em analgesia, mas também pode ser pró-convulsivante.
- Os receptores κ contribuem para a analgesia em nível espinhal e podem causar sedação, disforia e alucinações. Alguns analgésicos são mistura de agonistas κ /antagonistas μ .
- Os receptores OLR₁ também são membros da família de receptores opioides. A ativação resulta em efeito antiopioide (supraespinhal), analgesia (espinhal), imobilidade e dificuldade de aprendizado.
- Os receptores σ não são receptores de opioides verdadeiros, mas são o local de alguns fármacos psicotomiméticos, com os quais alguns opioides também interagem.
- Todos os receptores opioides são ligados através de proteínas G_i/G_o e, portanto, abrem os canais de potássio (causando hiperpolarização) e inibem a abertura dos canais de cálcio (inibem a liberação do transmissor). Além disso, eles inibem a adenilil ciclase e ativam a via das MAP quinases (EKR).
- Os heterômeros funcionais, formados pela combinação de diferentes tipos de receptores opioides ou com outros tipos de receptor acoplado à proteína G, podem ocorrer e dar origem a uma futura diversidade farmacológica.

Mecanismo de ação dos opioides

Provavelmente, os opioides têm sido estudados mais intensamente que qualquer outro grupo de fármacos, no esforço de compreender seus efeitos poderosos em termos moleculares, celular e fisiológicos e usar estes conhecimentos para desenvolver novos fármacos que se tornem analgésicos com vantagens significativas sobre a morfina. Ainda assim, a morfina – descrita por Osler como “o próprio medicamento de Deus” – continua a ser o padrão contra o qual os novos analgésicos são ensaiados.

Ações celulares

os quatro tipos de receptores opioides pertencem à família de receptores acoplados à proteína G_i/G_o , portanto os opioides exercem efeitos poderosos sobre os canais iônicos presentes na membrana neuronal através do acoplamento direto à proteína G ao canal. Os opioides promovem a abertura dos canais de potássio (Cap. 4) e inibem a abertura de canais de cálcio controlados por voltagem. Estes efeitos de membrana reduzem a excitabilidade neuronal (porque o aumento da condutância de K^+ causa hiperpolarização da membrana, fazendo que seja menos provável que a célula dispare potenciais de ação) e reduzem a liberação de transmissores (pela inibição da entrada de Ca^{2+}). O efeito global, portanto, é inibitório no nível celular, porém os opioides aumentam a atividade em algumas vias neuronais (pág. 513, Fig. 42.4). Eles fazem isso através de um processo de *desinibição*, em que causam excitação dos neurônios de projeção por supressão da atividade de interneurônios inibitórios, o que tonicamente inibe os neurônios de projeção (Cap. 37, Fig. 37.2).

No nível bioquímico, os quatro tipos de receptores inibem a adenilil ciclase e levam à ativação da MAP quinase (ERK; Cap. 3). Essas respostas celulares provavelmente são importantes na mediação das alterações adaptativas de longo prazo que ocorrem em resposta à ativação prolongada do receptor e que, para os receptores μ , podem ser responsáveis pelo fenômeno de dependência física (Cap. 49).

No nível celular, contudo, todos tipos de receptores opioides medeiam efeitos muito semelhantes. É a sua distribuição anatomicamente heterogênea pelo SNC que dá origem às diferentes respostas que ocorrem com os agonistas seletivos para cada tipo de receptor.

Locais de ação dos opioides para produção de analgesia

Os receptores de opioides distribuem-se amplamente no cérebro e na medula espinhal. Os opioides são eficazes como analgésicos se injetados em doses mínimas dentro de um número de núcleos cerebrais específicos (como córtex insular, amígdala, hipotálamo, região PAG e RMV), assim como dentro do corno posterior da medula espinhal (Fig. 42.4). Existem evidências que sugerem que a analgesia supraespinhal dos opioides envolve a liberação de peptídeos opioides endógenos, tanto dos locais supraespinhais, quanto dos espinais, e que, no nível espinhal, existe também um componente da analgesia que é resultado da liberação de serotonina (5-HT) das fibras inibitórias

descendentes. A interrupção cirúrgica da via descendente, a partir da RMV até a medula espinhal, reduz a analgesia induzida pela morfina que foi administrada sistemicamente ou microinjetada dentro dos pontos supraespinhais, implicando que a combinação dos efeitos dos pontos supraespinhais e espinhais contribui para a resposta analgésica.

No nível espinhal, a morfina inibe a transmissão de impulsos nociceptivos através do corno posterior e suprime os reflexos espinhais nociceptivos, mesmo nos pacientes com transecção da medula espinhal. Pode atuar de forma pré-sináptica, para inibir a liberação de diferentes neurotransmissores das terminações aferentes primárias nos neurônios do corno posterior, assim como atuar de forma pós-sináptica para reduzir a excitabilidade dos neurônios no corno dorsal.

Também há evidências ([Sawynok, 2003](#)) de que os opioides inibem a descarga de terminações aferentes nociceptivas na periferia, particularmente sob condições de inflamação, nas quais aumenta a expressão dos receptores de opioides pelos neurônios sensitivos. A injeção de morfina no joelho, após cirurgia dessa articulação, promove analgesia eficaz, solapando a crença antiga de que a analgesia por opioides seja um fenômeno exclusivamente central.

Ações farmacológicas

A morfina é típica de muitos opioides analgésicos e será tomada como composto de referência.

Os efeitos mais importantes da morfina ocorrem no SNC e no trato gastrointestinal, embora tenham sido descritos inúmeros efeitos de significância menor sobre muitos outros sistemas.

Efeitos sobre o sistema nervoso central

Analgesia

A morfina tem efeito na maioria dos tipos de dores agudas e crônicas, embora os opioides, em geral, sejam menos eficazes na dor neuropática do que na dor associada à lesão tecidual, inflamação ou crescimento tumoral.

Além de ser antinociceptiva, a morfina também reduz o componente afetivo da dor. Isso reflete sua ação supraespinhal, possivelmente no nível do sistema límbico, que provavelmente está envolvido no efeito produtor de euforia. Fármacos como a pentazocina compartilham as ações antinociceptivas da morfina, mas têm muito menos efeitos sobre a resposta psicológica à dor.

Hiperalgisia

Tanto em estudos em animais quanto em pacientes que receberam opioides para alívio da dor, a exposição prolongada aos opioides pode paradoxalmente induzir o estado de hiperalgisia no qual pode ocorrer sensação de dor ou alodinia ([Lee et al., 2011](#)). Isso pode aparecer na forma de redução da resposta analgésica à determinada dose de opioides, porém não deve ser confundido com tolerância, que é a redução da responsividade decorrente, em grande parte, da dessensibilização do receptor μ (pág. 521), e ocorre com

outros comportamentos induzidos pelos opioides, além da analgesia. A hiperalgesia parece possuir componentes periféricos, espinais e supraespinais. No nível neuronal, os mecanismos responsáveis por esse fenômeno ainda não estão claros, mas parecem envolver a PKC e a ativação dos receptores NMDA. Além disso, a expressão do receptor $P2X_4$ na microglia é aumentada, resultando em uma liberação de BDNF na via de sinalização TrkB e em uma infrarregulação do cotransportador de K^+/Cl^- KCC2. Nos ratos em que o BDNF foi suprimido da microglia para que a hiperalgesia por morfina não ocorresse, a tolerância e a antinocicepção não foram afetadas. A hiperalgesia induzida por opioides pode ser reduzida com a utilização da cetamina, um antagonista do NMDA, propofol, um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, e com inibidores da COX-2. A mudança para outro opioide também pode reduzir a hiperalgesia; neste caso, a metadona pode ser uma boa escolha, já que é um antagonista fraco do receptor NMDA.

Euforia

A morfina causa potente sensação de contentamento e bem-estar (Cap. 49). Este é um componente importante de seus efeitos analgésicos, porque a agitação e a ansiedade, associadas a uma doença dolorosa ou trauma, são assim reduzidas. Se a morfina ou a diamorfina (heroína) forem administradas por via intravenosa, o resultado será um “ímpeto súbito” que se assemelha a um “orgasmo abdominal”. A euforia produzida pela morfina depende consideravelmente das circunstâncias. Nos pacientes angustiados, é pronunciada, mas nos pacientes acostumados à dor crônica, a morfina causa analgesia com pouca ou nenhuma euforia. Alguns pacientes relatam agitação, e não euforia, sob estas circunstâncias.

A euforia é mediada através dos receptores μ , enquanto a ativação dos receptores κ produz disforia e alucinações (Tabela 42.2). Desse modo, diferentes opioides variam muito no grau de euforia que produzem. Isso não ocorre com a codeína, ou com a pentazocina, em grau acentuado. Existem evidências de que os antagonistas no receptor κ apresentam propriedades antidepressivas, o que pode indicar que exista a probabilidade de ocorrer, na depressão, a liberação de agonistas κ endógenos.

Depressão respiratória

A depressão respiratória, resultando em aumento da P_{CO_2} arterial, ocorre com uma dose normal analgésica de morfina ou compostos relacionados, embora em pacientes com dor grave o grau de depressão respiratória produzido possa ser menor do que o antecipado. A depressão respiratória é mediada por receptores μ . O efeito depressor está associado à diminuição da sensibilidade do centro respiratório à P_{CO_2} arterial e à inibição da geração do ritmo respiratório. As alterações na P_{CO_2} são detectadas por neurônios quimiossensíveis no tronco cerebral e no núcleo medular. O aumento do CO_2 arterial (hipercapnia), portanto, normalmente resulta em aumento compensatório na taxa de ventilação (V_E) por minuto. Em algumas das regiões quimiossensíveis, os opioides exercem efeito depressivo na resposta hipercápica, fazendo que o aumento da VE não seja suficiente para contrabalançar o aumento de CO_2 . Os movimentos respiratórios são

originados da atividade de um gerador de ritmo (*complexo pré-Bötzinger*) dentro da coluna respiratória ventral da medula. Os receptores μ dos opioides estão localizados nessa região, e a injeção local de agonistas de opioides reduz a frequência respiratória.

A depressão respiratória pelos opioides não é acompanhada por depressão dos centros bulbares que controlam a função cardiovascular (diferentemente da ação dos anestésicos gerais e outros depressores do SNC). Isso significa que a depressão respiratória produzida pelos opioides é muito mais tolerada que um grau semelhante de depressão causado por, digamos, um barbitúrico. Não obstante, a depressão respiratória é um efeito adverso perigoso desses fármacos e, diferentemente daquele causado por depressores gerais do SNC, ocorre em doses terapêuticas, sendo a causa mais comum de óbito na intoxicação aguda por opioides.

Depressão do reflexo da tosse

A supressão da tosse (efeito antitosse; [Cap. 28](#)), surpreendentemente, não se relaciona estreitamente com as ações analgésicas e depressoras dos opioides, e seu mecanismo no nível dos receptores não está claro. Em geral, aumentar a substituição no grupo hidroxila fenólico da morfina aumenta a atividade antitussígena em relação à atividade analgésica. A **codeína** e a **folcodina** suprimem a tosse em doses subanalgésicas, porém causam constipação como efeito adverso.

▼ O **dextrometorfano**, o isômero dextro do opioide analgésico **levorfanol**, não apresenta afinidade pelos receptores opioides e sua atividade na supressão da tosse não é antagonizada pela naloxona. É um agonista não competitivo do receptor NMDA – isso poderia explicar o porquê de, em altas dosagens, provocar efeitos no SNC semelhantes aos da cetamina – e apresenta eventuais ações nos receptores σ . Acredita-se que funcione em diferentes locais no cérebro e na medula para suprimir a tosse. Além da sua ação antitussígena, o dextrometorfano é neuroprotetor ([Cap. 40](#)) e apresenta ação analgésica sobre a dor neuropática (págs. 527-528).

Náuseas e vômitos

Ocorrem náuseas e vômitos em até 40% dos pacientes a quem se administra morfina, e não parecem ser efeitos separáveis do efeito analgésico entre uma variedade de analgésicos opioides. O local de ação é a *área postrema* (zona quimiorreceptora do gatilho), região do bulbo em que muitos tipos de estímulos químicos podem iniciar vômitos ([Cap. 30](#)).⁹ Náuseas e vômitos após a injeção de morfina geralmente são transitórios e desaparecem com a repetição da administração, embora, em alguns indivíduos, persistam e possam limitar a adesão do paciente.

Constricção pupilar

A constricção pupilar (miose) é causada por estimulação do núcleo do nervo oculomotor mediada pelos receptores μ e κ . Pupilas puntiformes são características importantes para diagnóstico na intoxicação por opioides,¹⁰ porque a maioria das outras causas de coma e

depressão respiratória produz dilatação pupilar. A tolerância não se desenvolve por constrição pupilar induzida pelos opioides e, portanto, pode ser observada em usuários de drogas dependentes de opioides que estejam utilizando opioide por tempo considerável.

Efeitos no trato gastrointestinal

Os opioides aumentam o tônus e reduzem a motilidade em muitas partes do sistema gastrointestinal, resultando em constipação, que pode ser grave e problemática para o paciente.¹¹ O atraso resultante no esvaziamento gástrico pode consideravelmente retardar a absorção de outros fármacos. A pressão no trato biliar aumenta em razão da contração da bexiga e constrição do esfíncter biliar. Os opioides devem ser evitados em pacientes que sofrem de cólicas biliares devido a cálculos, nos quais a dor pode ser aumentada em vez de aliviada. O aumento na pressão intrabiliar pode causar elevação transitória da concentração de amilase e lipase no plasma.

É provável que a ação da morfina no músculo visceral liso seja mediada principalmente através do plexo nervoso intramural, pois o aumento no tônus é reduzido ou abolido pela atropina. Também é parcialmente mediada pela ação central, pois a injeção intracerebroventricular de morfina inibe os movimentos propulsivos gastrointestinais. O **brometo de metilnaltrexona** (Cap. 8) e o **alvimopan** são opioides antagonistas que não ultrapassam a barreira hematoencefálica, tendo sido desenvolvidos para reduzir os efeitos adversos periféricos dos opioides, como a constipação, sem reduzir significativamente a analgesia ou precipitar a retirada em indivíduos dependentes.

Outras ações dos opioides

A morfina libera histamina dos mastócitos através de ação não relacionada com os receptores opioides. A petidina e a fentanila não produzem esse efeito. A liberação de histamina pode causar efeitos locais, como urticária e prurido no local da injeção, ou efeitos sistêmicos, denominados broncoconstrição e hipotensão. O efeito broncoconstritor pode ter sérias consequências para os pacientes asmáticos, aos quais a morfina não deve ser administrada.

A hipotensão e a bradicardia ocorrem com doses elevadas da maioria dos opioides, devido à ação sobre a medula. Com a morfina e fármacos similares, a liberação de histamina pode contribuir para a hipotensão.

Os efeitos no músculo liso, exceto nos tratos gastrointestinal e brônquico, são leves, embora possam ocorrer espasmos uterinos, da bexiga e dos ureteres. Os opioides exercem efeitos imunossupressores complexos, que podem ser importantes, como ligação entre o sistema nervoso e a função imunológica. O significado farmacológico disso ainda não está claro, mas há evidências, no homem, de que o sistema imunológico é deprimido por uso abusivo dos opioides por longo tempo e que, em toxicodependentes com AIDS, o uso de opioides pode agravar a deficiência imunitária.



Ações da morfina

- Os principais efeitos farmacológicos são:
 - analgesia
 - euforia e sedação
 - depressão respiratória e supressão da tosse
 - náuseas e vômitos
 - constrição pupilar (miose)
 - redução da motilidade gástrica, levando à constipação
 - liberação de histamina, causando coceira, constrição brônquica e hipotensão.
- Os efeitos adversos mais problemáticos são náuseas e vômitos, constipação e depressão respiratória.
- A superdosagem aguda com a **morfina** produz coma e depressão respiratória.
- A **diamorfina** apresenta-se inativa nos receptores opioides, mas é rapidamente metabolizada no cérebro em 6-acetilmorfina e **morfina**.
- A **codeína** também é convertida em **morfina** através do metabolismo hepático, porém mais lentamente.

Tolerância e dependência

A *tolerância* às muitas ações dos opioides (isto é, aumento da dose necessária para produzir dado efeito farmacológico) desenvolve-se em alguns dias, com administrações repetitivas. Existe controvérsia em relação a quando se desenvolve a tolerância significativa para os efeitos analgésicos da morfina, especialmente em casos de pacientes em cuidados paliativos, com dor grave causada por câncer (McQuay, 1999; Ballantyne & Mao, 2003). A rotatividade de fármaco (mudança de um opioide para outro) é frequentemente utilizada na clínica para superar a perda da eficácia. Na medida em que a tolerância provavelmente depende do nível de ocupação do receptor, o grau de tolerância observado pode refletir o acesso à resposta, a eficácia intrínseca do fármaco e a dose que está sendo administrada.

A *dependência física* refere-se a determinado estado em que a retirada do fármaco causa efeitos fisiológicos adversos, ou seja, a síndrome de abstinência.

Os diferentes mecanismos adaptativos celulares são responsáveis pela tolerância e dependência (Williams *et al.*, 2013; Caps. 2 e 49). Estes fenômenos ocorrem, em certo grau, sempre que os opioides são administrados por mais que alguns dias. Não podem ser confundidos com vício (Cap. 49), no qual a dependência física é muito mais pronunciada e a dependência psicológica (ou “desejo compulsivo”) é a força principal.

Tolerância

Em experimentos em animais, a tolerância pode ser detectada mesmo com uma única dose de morfina. A tolerância estende-se à maioria dos efeitos farmacológicos da morfina, incluindo analgesia, êmese, euforia e depressão respiratória, mas afeta muito menos as ações constipantes e constritora da pupila. Portanto, os dependentes podem

tomar dose 50 vezes acima da dose analgésica normal de morfina, com depressão respiratória relativamente pequena, mas acentuadas constipação e constrição pupilar.

Os mecanismos celulares responsáveis pela tolerância são discutidos no [Capítulo 2](#). A tolerância é resultado, em parte, da dessensibilização dos receptores de opioides μ (ou seja, no nível do alvo do fármaco) e, em parte, devido às alterações adaptativas em níveis celular, sináptico e de rede ([Williams et al., 2013](#)). A tolerância é fenômeno geral dos ligantes de receptores de opioides, independentemente do tipo de receptor sobre o qual atuam. Ocorre tolerância cruzada entre fármacos que atuam no mesmo receptor, mas não entre opioides que atuam sobre diferentes receptores. Em ambientes clínicos, a dose de opioide necessária para alívio efetivo da dor pode aumentar em decorrência do desenvolvimento de tolerância, mas não constitui grande problema.

Dependência física

A dependência física caracteriza-se por síndrome de abstinência nítida. Em animais de experimentação (como os ratos), a retirada abrupta de morfina depois da administração repetitiva por alguns dias, ou a administração de um antagonista como a naloxona, causa aumento da irritabilidade, perda de peso, diarreia e vários padrões anômalos de comportamento, como estremecimentos do corpo (fibrilações musculares), contorções, saltos e sinais de agressividade. Estas reações diminuem depois de alguns dias, mas a irritabilidade anômala e a agressividade persistem por muitas semanas. Os sinais de dependência física serão muito menos intensos se a retirada do opioide for gradual. O homem costuma experimentar a síndrome de abstinência durante dias ou semanas, com sintomas de agitação, coriza, diarreia, tremores e piloereção.¹²

Têm sido descritas muitas alterações fisiológicas em relação à síndrome de abstinência. Por exemplo, ocorre hiperexcitabilidade reflexa espinal em animais dependentes de morfina e pode ser produzida pela administração intratecal ou sistêmica crônica de morfina. As vias noradrenérgicas que saem do LC ([Cap. 39](#)) também podem desempenhar papel importante na causa da síndrome de abstinência, e o agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos clonidina ([Cap. 14](#)) pode ser usado para amenizá-la. A taxa de disparo dos neurônios LC é reduzida pelos opioides e aumentada durante a síndrome da abstinência. Em modelos animais e também no homem, a síndrome de abstinência reduz-se quando são dados antagonistas dos receptores NMDA (p. ex., cetamina).

Aspectos farmacocinéticos

A [Tabela 42.4](#) resume as propriedades farmacocinéticas dos principais analgésicos opioides. A absorção de congêneres da morfina por via oral é variável. A própria morfina é absorvida lenta e erráticamente, sendo comumente administrada por via intravenosa para tratar dor aguda intensa; a morfina por via oral, contudo, costuma ser usada para tratar a dor crônica, e existem preparações de liberação lenta para aumentar sua duração de ação. A oxicodona encontra-se amplamente disponível em preparação oral de liberação lenta. A codeína é bem absorvida e, habitualmente, administrada por via oral. A maioria dos fármacos semelhantes à morfina passa por considerável metabolismo de

primeira passagem, e, portanto, eles são muitíssimo menos potentes quando usados por via oral, e não injetados.

Tabela 42.4

Características dos principais analgésicos opioides

Fármaco	Uso(s)	Via(s) de administração	Aspectos farmacocinéticos	Principais efeitos adversos	Observações
Morfina	Amplamente usada para dores crônica e aguda	Oral, incluindo a forma de liberação sustentada Injeção ^a Intratecal	Meia-vida de 3-4 h Convertida em metabólito ativo (morfina 6-glicuronídeo)	Sedação Depressão respiratória Constipação Náuseas e vômitos Prurido (liberação de histamina) Tolerância e dependência Euforia	Tolerância e sintomas de abstinência não são comuns quando usada para analgesia
Diamorfina (heroína)	Dor aguda e crônica	Oral Injetável	Atua mais rapidamente que a morfina, em razão da rápida penetração cerebral	Como a morfina	Não disponível em todos os países Metabolizada em morfina e em outros metabólitos ativos
Hidromorfona	Dor aguda e crônica	Oral Injetável	Meia-vida de 2-4 h Não tem metabólitos ativos	Como a morfina, porém alega-se que seja menos sedativa	O levorfanol é semelhante, com maior duração de ação
Oxicodona	Dor aguda e crônica	Oral, incluindo a forma de liberação sustentada Injetável	meia-vida de 3-4,5 h	Como a morfina	Queixas por menor abuso potencial não são registradas
Metadona	Dor crônica Manutenção de dependentes	Oral Injetável	Meia-vida longa (> 24 h) Início de ação lento	Como a morfina, porém menor efeito eufórico Pode ocorrer acúmulo	Recuperação lenta resulta em síndrome de abstinência atenuada em consequência da meia-vida longa
Petidina	Dor aguda	Oral Injeção intramuscular	Meia-vida de 2-4 h Metabólito ativo (norpetidina) pode ser responsável pelos efeitos estimulantes	Como a morfina Efeitos anticolinérgicos Risco de excitação e convulsões	Conhecida como meperidina nos Estados Unidos Interage com inibidores da monoaminoxidase (Cap. 47)
Buprenorfina	Dor aguda e crônica Manutenção de	Sublingual Injeção Intratecal	Meia-vida de aproximadamente 12 h	Como a morfina, porém menos pronunciados	Útil na dor crônica com sistemas de injeção

	dependentes		Início lento Oralmente inativa por causa do metabolismo de primeira passagem	Depressão respiratória não revertida pela naloxona (portanto, não adequada para uso) Pode precipitar a retirada do opioide (agonista parcial)	controlados pelo paciente
Pentazocina	Principalmente dor aguda	Oral Injetável	Meia-vida de 2-4 h	Efeitos psicotomiméticos (disforia) Irritação no local da injeção Pode precipitar síndrome de abstinência da morfina (efeito antagonista μ)	Nalbufina é semelhante
Dipipenona	Dor moderada a grave	Oral	Meia-vida oral 3,5 h (embora existam registros de valores superiores)	além dos efeitos semelhantes aos da morfina, provoca psicose	Comercializada em combinação com ciclasina (Diconal) e tornou-se uma droga IV de uso abusivo popular
Fentanila	Dor aguda Anestesia	Intravenosa Epidérmica Adesivo transdérmico	Meia-vida de 1-2 h	Como a morfina	Alta potência permite administração transdérmica Sufentanila é semelhante
Remifentanil	Anestesia	Infusão intravenosa	Meia-vida de 5 min	Depressão respiratória	Início e recuperação muito rápidos
Codeína	Dor moderada	Oral	Atua como pró- fármaco Metabolizada em morfina e outros opioides ativos	Principalmente constipação Não é passível de dependência	Eficaz somente em dor moderada Também usada para suprimir a tosse Di-hidrocodeína é semelhante
Dextropropoxifeno	Dor moderada	Principalmente oral	Meia-vida de ~ 4 h Metabólito ativo (norpropoxifeno) com meia-vida de ~24 h	Depressão respiratória Pode causar convulsões (possivelmente por ação do norpropoxifeno)	Semelhante à codeína Não é mais recomendado
Tramadol	Dor aguda (principalmente pós-operatória) e crônica	Oral Intravenosa	Bem absorvido Meia-vida de 4-6 h	Tontura Pode causar convulsões Sem depressão respiratória	Mecanismo de ação incerto Agonista fraco nos receptores de opioides Também inibe a

^aInjeções podem ser administradas por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea para a maioria dos fármacos.

A meia-vida plasmática da maioria dos análogos da morfina é de 3-6 horas. O metabolismo hepático é a principal modalidade de inativação, geralmente por conjugação com glicuronídeo. Isso ocorre nos grupos 3 e 6-OH (Fig 42.7), e estes glicuronídeos constituem fração considerável do fármaco na corrente sanguínea. Alega-se que a morfina-6-glicuronídeo é mais ativa como analgésico que a própria morfina, e contribui substancialmente pelo efeito farmacológico. Argumenta-se que a morfina-3-glicuronídeo antagoniza o efeito analgésico da morfina, mas não se tem certeza sobre a significância deste achado experimental, já que esse metabólito possui pouca ou nenhuma afinidade pelos receptores opioides. Os glicuronídeos de morfina são eliminados na urina, de modo que a dose precisa ser reduzida em casos de insuficiência renal. Os glicuronídeos também alcançam o intestino através de eliminação biliar, sendo lá hidrolisados, e a maior parte da morfina é reabsorvida (circulação entero-hepática). Em razão da baixa capacidade de conjugação dos recém-nascidos, fármacos semelhantes à morfina têm duração de ação muito mais longa; como até mesmo pequeno grau de depressão respiratória pode ser arriscado, os congêneres da morfina não devem ser usados no período neonatal nem usados como analgésicos durante o parto. A petidina (pág. 525) é a alternativa mais segura para esta finalidade.



Tolerância e dependência

- A tolerância desenvolve-se rapidamente.
 - O mecanismo de tolerância envolve a dessensibilização do receptor. Não é de origem farmacocinética.
 - A dependência compreende dois componentes:
 - dependência física, associada à síndrome de abstinência e perdurando por alguns dias
 - dependência psicológica, associada ao desejo e podendo permanecer por meses ou até anos, raramente ocorrendo em pacientes que estão utilizando os opioides como analgésicos.
- A dependência física, caracterizada pela síndrome da abstinência na interrupção de administração do fármaco, ocorre com os agonistas dos receptores μ .
- A síndrome de abstinência é precipitada pelos antagonistas dos receptores μ .
- Os agonistas do receptor μ de ação longa, como a **metadona** e a **buprenorfina**, podem ser utilizados para aliviar os sintomas da síndrome de abstinência.
- Alguns analgésicos opioides, como **codeína**, **pentazocina**, **buprenorfina** e **tramadol**, têm muito menos probabilidade de causar dependência física ou psicológica.

Os análogos que não possuem grupo hidroxilo livre na posição 3 (isto é, diamorfina, codeína) são convertidos em morfina, o que influencia toda ou parte da sua atividade farmacológica. No caso da heroína, a conversão ocorre rapidamente em soluções aquosas

no cérebro, mas no caso da codeína o efeito é mais lento e ocorre por metabolismo no fígado. A morfina produz analgesia muito eficaz quando administrada por via intratecal e costuma ser usada desse modo pelos anestesiológicos; a vantagem disso é que os efeitos sedativos e depressores respiratórios se reduzem, embora não sejam completamente evitados. A **remifentanila** é rapidamente hidrolisada e eliminada com meia-vida de 3-4 minutos. A vantagem é que, quando administrada por infusão intravenosa, durante anestesia geral, o nível do fármaco pode ser manipulado rapidamente quando necessário (ver [Cap. 10](#) para uma descrição de como, para infusão intravenosa, tanto a taxa de elevação quanto a de redução da concentração plasmática são determinadas pela meia-vida de eliminação).

Para o tratamento de dor crônica ou pós-operatória, os opioides são administrados frequentemente “conforme a demanda” (analgesia controlada pelo paciente). Os pacientes recebem uma bomba de infusão que eles controlam, sendo a taxa máxima possível de administração limitada para evitar toxicidade aguda. Os pacientes mostram pouca tendência a usar doses excessivamente elevadas e tornar-se dependentes; em lugar disso, a dose é ajustada para oferecer analgesia sem sedação excessiva e é reduzida à medida que a dor vai desaparecendo. Estando no controle de sua própria analgesia, a ansiedade e o estresse dos pacientes são reduzidos, e o consumo do analgésico, na verdade, tende a reduzir-se. Na dor crônica, especialmente a associada ao câncer, os pacientes geralmente experimentam aumento súbito e agudo no nível de dor. Isso é referido como limiar de dor. Para combater isso, existe necessidade terapêutica de que se possa ser capaz de aumentar rapidamente a quantidade de opioides que estão sendo administrados. Essa necessidade levou ao desenvolvimento de adesivos transdérmicos sensíveis ao toque, que contêm potentes opioides, como a fentanila, que rapidamente liberam o fármaco na corrente sanguínea.

O antagonista opioide naloxona apresenta meia-vida biológica mais curta que a maioria dos opioides. No tratamento da superdosagem de opioides, ela precisa ser administrada repetidamente para evitar o efeito depressivo respiratório do agonista, que recomeça uma vez que a naloxona for eliminada. A naltrexona apresenta meia-vida mais longa.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos da morfina e fármacos relacionados são mostrados na [Tabela 42.4](#).

A superdosagem aguda com morfina resulta em coma e depressão respiratória, caracteristicamente com constrição pupilar. É tratada com o uso de naloxona por via intravenosa. Isso também serve como teste para diagnóstico, pois a falha de resposta à naloxona sugere outra causa, que não a intoxicação por opioide, para o estado comatoso.¹³ Há o risco de precipitar a síndrome de abstinência intensa com a naloxona, porque a intoxicação por opioide ocorre principalmente em dependentes.

Variabilidade individual

▼ A sensibilidade aos analgésicos opioides varia em até 10 vezes entre os indivíduos. Isso pode ser devido a alterações no metabolismo ou sensibilidade dos receptores (para revisão extensa, ver [Rollason et al., 2008](#)). Para a morfina, a redução da responsividade pode ser resultado de mutações em certo número de genes, incluindo aquele para o gene do transportador do fármaco, a glicoproteína P ([Caps. 9 e 11](#)), para a glicuroniltransferase, que metaboliza a morfina, e para o próprio receptor μ . Mutações em diferentes enzimas citocromo P450 (CYP) influenciam o metabolismo da codeína, oxicodona, metadona, tramadol e dextrometorfano. A genotipagem poderia ser usada, em princípio, para identificar indivíduos resistentes aos opioides, mas, primeiramente, a contribuição da genotipagem, para o resultado clínico, deve ser confirmada na população em geral.

Outros analgésicos opioides

A **diamorfina** (heroína), que é a 3,6-diacetilmorfina, pode ser considerada um pró-fármaco, já que sua grande potência analgésica é atribuída à sua rápida conversão a 6-monoacetilmorfina e morfina. Seus efeitos são indistinguíveis dos causados pela morfina após a administração oral. No entanto, em razão de sua maior lipossolubilidade, atravessa a barreira hematoencefálica mais rapidamente que a morfina e dá “onda” (sensação da “droga”) maior quando injetada por via intravenosa. Diz-se que é menos emética que a morfina, mas são discretas as evidências disso. Ainda é encontrada na Grã-Bretanha para uso como analgésico, embora tenha sido vetada em muitos países. Sua única vantagem sobre a morfina é a maior solubilidade, que permite que menores volumes sejam administrados por via oral, por via subcutânea ou por via intratecal. Exerce o mesmo efeito depressor respiratório que a morfina e, se aplicada por via intravenosa, tem mais probabilidade de causar dependência.

A **codeína** (3-metoximorfina) apresenta absorção mais confiável por via oral que a morfina, mas tem apenas 20% ou menos da potência analgésica. Seu efeito analgésico não aumenta apreciavelmente em níveis posológicos mais elevados. É usada, portanto, principalmente como analgésico oral para tipos leves de dor (cefaleia, lombalgia etc.). É metabolizada em morfina e também sujeita a glicuronidação no fígado. Cerca de 10% da população são resistentes ao efeito analgésico da codeína por não possuírem a enzima responsável pela desmetilação que converte a codeína em morfina. Diferentemente da morfina, causa pouca ou nenhuma euforia. Costuma ser combinada ao **paracet** em preparações analgésicas patenteadas (ver adiante a seção sobre uso combinado dos opioides e AINEs). Em relação a seu efeito analgésico, a codeína produz o mesmo grau de depressão respiratória que a morfina, mas sua resposta limitada até em doses elevadas significa que quase nunca é problema na prática. No entanto, causa constipação. A codeína tem acentuada atividade antitussígena e costuma ser usada em misturas para tosse ([Cap. 28](#)). A **di-hidrocodeína** é farmacologicamente muito semelhante, não tendo vantagens ou desvantagens substanciais sobre a codeína.

A **oxicodona** é utilizada para o tratamento de dor aguda e crônica. A sugestão de que atua em um subtipo do receptor opioide κ não é aceita por toda a comunidade científica.

A afirmação de que apresenta menor efeito eufórico e menor potencial de uso abusivo é infundada. Também está disponível um preparado de absorção oral de liberação lenta, mas o desvio para as ruas, onde os toxicod dependentes desfazem os comprimidos que contêm grandes quantidades do fármaco, fez que se tornasse uma droga de uso abusivo significativo (Cap. 49), muitas vezes referida como “heroína *hillbilly*”.

Fentanila, alfentanila, sufentanila e remifentanila são derivados fenilpiridínicos altamente potentes, com ações semelhantes às da morfina, porém com início mais rápido e menos duradouro, particularmente a remifentalina. São amplamente utilizados na anestesia e podem ser administrados por via intratecal. A fentanila, alfentanila, sufentanila e remifentanila também são utilizadas em sistemas de infusão controlados pelo paciente e para dor crônica grave, quando são administradas através de adesivos aplicados à pele. O rápido início de seus efeitos é vantajoso no caso de dor extrema.

A **metadona** é oralmente ativa e farmacologicamente semelhante à morfina, sendo que a principal diferença é que a duração de sua ação é consideravelmente mais longa (meia-vida plasmática > 24 h). O aumento da duração parece ocorrer devido ao fato de o fármaco ligar-se ao compartimento extravascular e ser lentamente liberado. Na retirada, a abstinência física é menos aguda que a da morfina, embora a dependência psicológica não seja menos pronunciada. A metadona é amplamente utilizada como forma de tratamento do vício em heroína (Cap. 49). É possível desabituar os viciados em heroína através da administração regular de doses orais de metadona – alguma melhora, se não a cura.¹⁴ A metadona apresenta ações em outros locais do SNC, incluindo o bloqueio dos canais de potássio, receptores NMDA e 5-HT, o que pode explicar seu perfil de efeitos adversos no SNC. Também existe variação interindividual na resposta à metadona, provavelmente devido à variabilidade genética entre os indivíduos em relação ao seu metabolismo.

A **petidina** (meperidina) é muito semelhante à morfina em seus efeitos farmacológicos, exceto que tende a causar agitação, e não sedação, e tem ação antimuscarínica adicional que pode causar boca seca e embaçamento visual como efeitos adversos. Produz efeito eufórico muito semelhante e é igualmente passível de causar dependência. Sua duração de ação é a mesma ou um pouco mais curta que a da morfina, mas a via de degradação metabólica é diferente. A petidina é parcialmente *N*-desmetilada no fígado, tornando-se norpetidina, e possui efeitos alucinogênicos e convulsivantes, que se tornam significativos com doses orais expressivas de petidina, produzindo a síndrome de superdosagem um pouco diferente daquela da morfina. A petidina é preferida à morfina para analgesia durante o trabalho de parto, porque não reduz a força de contração uterina. A petidina é eliminada apenas lentamente no recém-nascido, e pode ser necessário o uso de naloxona para reverter a depressão respiratória no bebê. (A morfina é ainda mais problemática a este respeito, porque as reações de conjugação das quais depende a eliminação da morfina, mas não a da petidina, são deficientes nos recém-nascidos.) Têm sido relatadas várias reações, consistindo em agitação, hipertermia e convulsões, quando a petidina é administrada a pacientes que estão recebendo inibidores da monoamino-oxidase. Isso parece ser causado pela inibição de uma via metabólica alternativa, levando a aumento da formação de norpetidina, mas não se conhecem os detalhes.

A **etorfina** é um análogo da morfina com potência notável, mais de 1.000 vezes a da morfina, mas, de outra forma, muito semelhante em suas ações. Sua potência não confere vantagem clínica em seres humanos em particular, mas é usada na prática veterinária, especialmente no caso de animais grandes. Pode ser utilizada em conjunto com agentes sedativos (neuroleptanalgesia) para imobilizar animais selvagens para aprisioná-los.¹⁵

A **buprenorfina** é um agonista parcial nos receptores μ que produz uma forte analgesia, porém existe limite de uso devido ao seu forte efeito depressivo respiratório. Em razão de sua ação antagonista, pode produzir sintomas leves de abstinência em pacientes com dependência de outros opioides. Sua ação tem longa duração e pode ser difícil de reverter com a naloxona. Apresenta a possibilidade de levar ao uso abusivo, porém, assim como a metadona, também é utilizada no tratamento do vício em heroína. Quando a heroína é injetada “sobre” a buprenorfina, obtém-se menos euforia, pois a buprenorfina é agonista parcial. É comercializada sob a forma de preparado sublingual combinado com naloxona no tratamento de manutenção na dependência de opioides; quando administrada dessa forma, a naloxona não é absorvida e não influencia o efeito da buprenorfina, mas, se for administrada por via parenteral, os efeitos da buprenorfina são reduzidos pela naloxona, desencorajando o uso abusivo. Tem-se questionado o quanto isso é eficaz na clínica.

O **meptazinol** é um opioide com estrutura química incomum. Pode ser administrado por via oral ou parenteral e tem duração de ação mais curta que a da morfina. Parece relativamente livre de efeitos adversos semelhantes aos da morfina, não causando disforia nem euforia, tampouco depressão respiratória grave. Produz, contudo, náuseas, sedação e tontura e tem ações semelhantes às da atropina. Em razão da curta duração da sua ação e da ausência da depressão respiratória, pode ter vantagens para a analgesia obstétrica.

O **tramadol** é amplamente usado como analgésico para dor pós-operatória. É agonista fraco nos receptores de opioides μ e também um fraco inibidor da recaptção da monoamina. É eficaz como analgésico e parece ter melhor perfil de efeitos adversos que a maioria dos opioides, embora tenham sido relatadas reações psiquiátricas. É administrado por via oral, intramuscular ou intravenosa para dor moderada a intensa. O **tapentadol** atua de forma semelhante e é eficaz na dor crônica e aguda, incluindo a dor associada à neuropatia diabética (pág. 527).

A **pentazocina** é mista de agonista κ -antagonista μ , com propriedades analgésicas semelhantes às da morfina. Entretanto, causa disforia profunda, com pesadelos e alucinações, em vez da euforia, e atualmente é utilizada raramente.

A **loperamida** é um opioide expelido do cérebro pela P- -glicoproteína e que, por isso, não tem atividade analgésica. Ela inibe o peristaltismo e é utilizada para o controle de diarreia (Cap. 30).

Antagonistas dos opioides

A **naloxona** foi o primeiro antagonista puro de opioides, tendo afinidade pelos três receptores de opioides clássicos ($\mu > \kappa \geq \delta$). Bloqueia as ações dos peptídeos opioides endógenos, bem como as dos fármacos semelhantes à morfina, e tem sido amplamente

usada como instrumento experimental para determinar o papel fisiológico destes peptídeos, particularmente na transmissão da dor.

Isoladamente, a naloxona produz muito pouco efeito em indivíduos normais, mas causa reversão rápida dos efeitos da morfina e de outros opioides. Tem pouco efeito sobre o limiar doloroso sob condições normais, mas causa hiperalgesia sob condições de estresse ou inflamação, quando são produzidos opioides endógenos. Isso ocorre, por exemplo, em pacientes submetidos a cirurgia dental ou em animais submetidos a estresse físico. A naloxona também inibe a analgesia pela acupuntura, o que se sabe estar associado à liberação de peptídeos opioides endógenos. Também é impedida a analgesia produzida por estimulação da área CPA.

Os principais usos clínicos da naloxona são para tratar a depressão respiratória causada por superdosagem de opioides e, ocasionalmente, reverter o efeito dos analgésicos opioides usados durante o trabalho de parto sobre o recém-nascido. Geralmente, é administrada por via intravenosa e seus efeitos são produzidos imediatamente. É rapidamente metabolizada pelo fígado e seu efeito dura apenas 2-4 horas, o que é consideravelmente menor que para a maioria dos fármacos semelhantes à morfina, portanto pode precisar ser administrada repetidamente.

A naloxona não apresenta efeitos adversos importantes por si própria, mas precipita os sintomas de abstinência nos dependentes. Pode ser usada para detectar dependência a opioides.

A **naltrexona** é muito semelhante à naloxona, mas tem a vantagem de apresentar duração de ação muito mais longa (meia-vida de cerca de 10 h). Pode ser útil no caso de viciados que foram “desintoxicados”, pois anula o efeito de uma dose de opioides, caso o paciente tenha recaído. Por esse motivo, encontra-se disponível como formulação para implante subcutâneo de liberação lenta. Também é eficaz para a redução do consumo de álcool em alcoólatras (Cap. 49); o motivo para isso é que parte do efeito do álcool é devido à liberação de peptídeos opioides endógenos. Pode também apresentar efeitos benéficos no choque séptico. É eficaz no tratamento de coceira crônica (prurido) que ocorre no caso de doença hepática crônica. Novamente, pode indicar o envolvimento de peptídeos opioides endógenos na fisiopatologia dessas condições de prurido.

O **brometo de metilnaltrexona** e o **alvimopan** são antagonistas dos receptores opioides μ que não atravessam a barreira hematoencefálica. Podem ser utilizados em combinação com agonistas de opioides para bloquear efeitos adversos, mais acentuadamente na redução da motilidade intestinal, náuseas e êmese.

Agonistas específicos dos receptores μ , δ e κ estão disponíveis para uso experimental (Tabela 42.3), porém não são utilizados clinicamente.



Antagonistas dos opioides

- Os antagonistas puros incluem **naloxona** (ação curta) e **naltrexona** (ação longa). Bloqueiam os receptores μ , δ e κ . Os antagonistas seletivos estão disponíveis como instrumentos experimentais.

- O **alvimopan** é um antagonista do receptor μ que não atravessa a barreira hematoencefálica. Bloqueia as náuseas, os vômitos e a constipação induzidos pelos opioides.
- Outros fármacos, como a **pentazocina**, produzem mistura de efeitos κ -agonistas e μ -antagonistas.
- A **naloxona** normalmente não afeta o limiar da dor, mas bloqueia a analgesia induzida pelo estresse e pode exacerbar a dor clínica.
- A **naloxona** reverte rapidamente a analgesia induzida por opioides e a depressão respiratória, sendo usada principalmente para tratar superdosagem de opioides ou para melhorar a respiração em bebês recém-nascidos afetados por opioides que foram administrados à mãe.
- A **naloxona** precipita os sintomas de abstinência em pacientes ou animais dependentes da **morfina**. A **pentazocina** também pode fazer isso.

Paracet

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs, cobertos em detalhes no [Cap. 26](#)) são amplamente usados para tratar afecções inflamatórias dolorosas e para reduzir quadros febris. O **paracet** (conhecido como **acetaminofeno** nos Estados Unidos) merece menção especial. Foi sintetizado pela primeira vez há mais de um século e, desde a década de 1950, tem (juntamente com a aspirina e o ibuprofeno) sido o medicamento de venda livre mais usado para dores de pequena intensidade. O paracet difere dos outros AINEs por produzir efeitos analgésicos e antipiréticos, enquanto lhe faltam os efeitos anti-inflamatórios. Também não possui a tendência de outros AINEs para causar ulceração gástrica e sangramento. Não está clara a razão para a diferença entre o paracet e os outros AINEs. Exames bioquímicos mostraram que é o único inibidor fraco da ciclo-oxigenase (COX), com certa seletividade para a COX cerebral. Ainda permanece sob controvérsia se o paracet alivia a dor centralmente através da inibição de COX-3 (não um produto gênico separado, mas sim uma variante processada da COX-1) ou através da inibição de COX-2 em baixas taxas de atividade enzimática. Curiosamente, os efeitos antinociceptivos do paracet não estão presentes em camundongos sem o receptor TRPA1 (pág. 513). O efeito antinociceptivo é aparentemente mediado por metabólitos (isto é, *N*-acetil-*p*-benzo-quinona imina e *p*-benzoquinona) e não pelo paracet em si. Isso ativa a TRPA1 e, dessa forma, reduz as correntes de sódio e cálcio dependentes de voltagem nos neurônios sensoriais primários.

O paracet é bem absorvido por via oral, e sua meia-vida plasmática é de cerca de 3 horas. É metabolizado por hidroxilação, conjugado principalmente como glicuronídeo e eliminado na urina. Em doses terapêuticas, tem poucos efeitos adversos. No entanto, a superdosagem de paracet causa grave lesão hepática, comumente fatal ([Caps. 26 e 57](#)), e o fármaco costuma ser usado em tentativas de suicídio.

Uso combinado dos opioides e AINEs

O motivo por trás da coadministração de dois fármacos que produzem analgesia através de diferentes mecanismos é que, se os efeitos forem aditivos, podem-se administrar quantidades menores de ambos os fármacos e, ainda assim, produzir o mesmo grau de analgesia. Isso possui o efeito de reduzir a intensidade dos efeitos adversos produzidos por cada fármaco. No caso dos opioides (p. ex., codeína) em associação com o paracetol ou aspirina, a combinação parece produzir sinergia em vez de simples efeito aditivo. A combinação do dextropropoxifeno com o paracetol foi retirada do Reino Unido devido a preocupações com superdosagem.

Tratamento da dor neuropática

A dor neuropática é a dor grave, debilitante e crônica que ocorre em certas condições, como neuralgia do trigêmeo, neuropatia diabética, neuralgia pós-terapêutica e dor do membro fantasma, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Geralmente, assume-se que a dor neuropática é resistente aos opioides. Entretanto, estudos clínicos mostraram que os opioides como morfina, oxicodona, levorfanol, tramadol e tapentadol são eficazes no tratamento da dor neuropática quando é fornecida a dose adequada que produz analgesia sem efeitos adversos excessivos. A captação pela monoamina, que inibe as propriedades do tramadol e tapentadol, pode contribuir para a sua perda de eficácia.

Inúmeros fármacos não opioides, que também são utilizados clinicamente para efeitos outros que não analgésicos, foram descritos como clinicamente eficazes sobre a dor neuropática ([Dworkin et al., 2010](#)), em grande parte como resultado de observações casuais, em vez de um programa racional de descoberta de fármacos.

Os antidepressivos tricíclicos, particularmente a **amitriptilina**, a **nortriptilina** e a **desipramina** ([Cap. 47](#)), são amplamente utilizados. Estes fármacos atuam centralmente, inibindo a captura de norepinefrina, e são altamente eficazes para aliviar a dor neuropática em alguns casos, mas não em todos. Sua ação é independente de seus efeitos antidepressivos. Fármacos como a **duloxetina** e **venlafaxina**, que inibem a captação de noradrenalina e serotonina, também são eficazes e apresentam um perfil diferente de efeitos adversos, mas os inibidores seletivos da recaptação da serotonina apresentam pouco ou nenhum benefício.

A **gabapentina** e seu congênere, **pregabalina**, são fármacos antiepilépticos ([Cap. 45](#)) que também são eficazes no tratamento da dor neuropática. Reduzem a expressão das subunidades $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio ativados por voltagem na membrana nervosa ([Cap. 4](#)) e a liberação de neurotransmissores. As subunidades $\alpha 2\delta$ são suprarreguladas nos neurônios sensoriais danificados, explicando, portanto, o porquê de esses agentes serem mais eficazes em certa variedade de estados de dor associados a lesão neurológica do que em outras formas de dor.

A **carbamazepina**, outro tipo de fármaco antiepiléptico, é eficaz na neuralgia do trigêmeo, porém não existem evidências da sua eficácia sobre outros tipos de dor neuropática. A carbamazepina bloqueia os canais de sódio controlados por voltagem ([Cap. 4](#)), sendo levemente mais potente no bloqueio dos canais $\text{Na}_v 1.8$ do que $\text{Na}_v 1.7$ e $\text{Na}_v 1.3$; acredita-se que todos esses subtipos de canais estejam suprarregulados na lesão

nerológica e contribuam para a sensação de dor. Em concentrações elevadas, inibe os canais de cálcio ativados por voltagem. Por vezes, a **fenitoína** é administrada por via intravenosa no caso de crises.

Outros agentes antiepilépticos, como **ácido valproico**, **lamotrigina**, **oxcarbazepina** e **topiramato**, podem ser eficazes em alguns estados de dor neuropática.

A **lidocaína** (lignocaína), um fármaco anestésico local (Cap. 43), pode ser utilizada topicamente no alívio da dor neuropática. Provavelmente, atua através do bloqueio de descargas espontâneas dos terminais nervosos sensoriais danificados. Alguns fármacos antiarrítmicos (p. ex., **mexiletina**, **tocainida**, **flecainida**; ver Cap. 21) são eficazes por via oral.



Outros analgésicos

- O **paracet** assemelha-se aos anti-inflamatórios não esteroidais e é eficaz como analgésico, mas não possui atividade anti-inflamatória. Pode atuar inibindo a ciclo-oxigenase (COX)-3, uma variante processada da COX-1, mas provavelmente tem também outros efeitos. Em superdosagem, causa hepatotoxicidade.
- O **nefopam** é um inibidor da captação da amina que pode ser utilizado no tratamento da dor resistente aos opioides.
- Vários antidepressivos (p. ex., **amitriptilina**), bem como antiepilépticos (p. ex., **carbamazepina**, **gabapentina**), são usados principalmente para tratar dor neuropática.
- O antagonista do receptor NMDA, a **cetamina**, é utilizado ocasionalmente.



Fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática

- Em doses elevadas, os opioides podem ser eficazes, caso os efeitos adversos possam ser tolerados.
- Diferentes antidepressivos (p. ex., **amitriptilina**, **duloxetina**) oferecem benefícios terapêuticos.
- A **gabapentina** e a **pregabalina** são utilizadas atualmente mais para alívio da dor neuropática do que como agentes antiepilépticos.
- A **carbamazepina**, assim como outros agentes antiepilépticos que bloqueiam os canais de sódio, pode ser eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmeo.
- A **lidocaína** pode oferecer alívio quando aplicada topicamente.

Tratamento da fibromialgia

A fibromialgia é uma alteração crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga e insônia. Sua causa é desconhecida e não apresenta uma

característica patológica óbvia aparente, estando associada a alodinia. Assim como com a dor neuropática, os analgésicos clássicos (p. ex., AINEs e opioides), apesar de proporcionarem alívio, não são muito eficazes para o tratamento dessa alteração. Diferentes fármacos antidepressivos (p. ex., amitriptilina, **citalopram**, **milnacipram**, duloxetina, venlafaxina; ver [Cap. 47](#)), agentes antiepilépticos (p. ex., gabapentina, pregabalina; ver [Cap. 45](#)), benzodiazepínicos (p. ex., **clonazepam**, **zopiclone**; ver [Cap. 44](#)) são atualmente utilizados para seu tratamento – essa longa lista reflete a incerteza de sua eficácia.

Outros fármacos para alívio da dor

O **nefopam**, um inibidor da captação de amina em alguns canais de cálcio, é utilizado no tratamento da dor persistente que não responde aos fármacos não opioides. Não deprime a respiração, mas produz efeitos adversos antimuscarínicos e simpatomiméticos.

A **cetamina**, anestésico dissociativo ([Cap. 41](#)), a **memantina** e o **dextrometorfano** atuam bloqueando os canais receptores NMDA e provavelmente reduzem o fenômeno de somação sensorial (*wind-up*) no corno dorsal ([Fig. 42.2](#)). Administrada por via intratecal, os efeitos da cetamina sobre a memória e a função cognitiva são amplamente evitados.

A **ziconotida**, análogo sintético do peptídeo bloqueador dos canais de cálcio do tipo N, ω -conotoxina MVIIA, é eficaz quando administrada por via intratecal. É utilizada em caso de pacientes cuja dor não responde a outros agentes analgésicos. Os bloqueadores dos canais de cálcio ativados por baixa voltagem do tipo T podem também ser analgésicos eficazes em alguns estados de dor.

Os canabinoides que atuam nos receptores CB₁ são eficazes agentes para o alívio da dor em modelos animais, inclusive em modelos de dor aguda, antinociceptiva, inflamatória e neuropática. Embora em testes clínicos sobre dor neuropática esses agentes sejam capazes de reduzir a percepção da dor, o efeito geralmente é fraco e a relevância clínica permanece sob avaliação ([Hosking & Zajicek, 2008](#)). A evidência mais forte de seu benefício é para o caso de dor neuropática na esclerose múltipla. O **sativex** é um extrato da planta *cannabis* que contém o Δ 9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol, que foi relacionado com o aumento da eficácia terapêutica. Os agonistas dos receptores CB₂ podem também ser potentes agentes analgésicos.

Além disso, verificou-se que os canabinoides e os fármacos relacionados que não apresentam ação agonista nos receptores CB₁ induzem analgesia ao potencializarem as ações do aminoácido inibitório glicina no receptor de glicina ionotrópica ([Cap. 38](#)) na espinhal medula. Isso pode conduzir ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que não apresentem os efeitos indesejáveis dos agonistas CB₁.

Injeções de **toxina botulínica** são eficazes para o alívio da dor nas costas e da dor associada à espasticidade. Seu efeito é principalmente devido ao alívio do espasmo muscular ([Cap. 13](#)).

O **ropinirol**, o **pramipexol** e a **rotigotina**, agonistas dos receptores de dopamina ([Cap. 39](#)), são utilizados no tratamento da síndrome das pernas inquietas, que pode ser

dolorosa para alguns indivíduos.



Usos clínicos dos analgésicos (1)

- Os analgésicos são usados para tratar e prevenir dor, por exemplo:
 - no pré e no pós-operatório
 - em afecções dolorosas comuns, incluindo cefaleia, dismenorreia, trabalho de parto, trauma, queimaduras
 - em muitas emergências clínicas e cirúrgicas (p. ex., infarto do miocárdio e cólica renal)
 - em doença terminal (especialmente câncer metastático)
- Os analgésicos opioides são usados em algumas afecções não dolorosas, como, por exemplo, insuficiência cardíaca aguda (em razão de seus efeitos hemodinâmicos) e insuficiência cardíaca crônica terminal (para aliviar a angústia).
- A escolha e a via de administração dos analgésicos dependem da natureza e da duração da dor.
- Costuma ser usado direcionamento progressivo, iniciando-se com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), suplementados primeiramente por analgésicos opioides fracos e depois por opioides fortes.
- Em geral, a dor aguda intensa é tratada com opioides fortes (p. ex., **morfina**, **fentanila**) administrados por via parenteral. Dor inflamatória leve (p. ex., entorses, artralgia leve) é tratada com AINEs (p. ex., **ibuprofeno**) ou por **paracet** suplementado por opioides fracos (p. ex., **codeína**). Dor intensa (p. ex., dor do câncer) é tratada com opioide forte administrado por via oral, intratecal, epidural ou subcutânea. Os sistemas de infusão controlados pelo paciente são úteis no pós-operatório.
- A dor neuropática crônica é menos responsiva aos opioides e pode ser tratada com antidepressivos tricíclicos (p. ex., **amitriptilina**) ou anticonvulsivantes (p. ex., **carbamazepina**, **gabapentina**).



Usos clínicos dos analgésicos (2)

- Os anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo o **paracet**, são úteis para dor musculoesquelética, odontológica e dismenorreia. Reduzem as necessidades de opioides na dor aguda (p. ex., pós-operatória) e crônica (p. ex., metástase óssea).
 - Os opioides fracos (p. ex., **codeína**) combinados com o **paracet** são úteis para dor moderadamente intensa se os opioides não forem suficientes. O **tramadol** (opioide fraco que tem ação adicional sobre a captura de 5-hidroxitriptamina e norepinefrina) é uma alternativa.
 - Os opioides fortes (p. ex., **morfina**) são usados para dor intensa, particularmente de origem visceral.
 - Observe que:
 - a via intravenosa proporciona alívio rápido da dor e da angústia
 - a dose intravenosa é muito mais baixa que a oral, em razão do metabolismo pré-sistêmico
 - a **morfina** é administrada por via oral, como solução ou como comprimidos de “liberação imediata”, a cada 4 horas
 - a dose é titulada; quando a necessidade diária é aparente, a preparação é mudada para uma formulação de liberação modificada, permitindo posologia uma ou duas vezes ao dia

- a **morfina** e a **oxicodona** podem ser administradas oralmente sob a forma de comprimidos de liberação lenta.
 - a administração transdérmica (p. ex., adesivos de **fentanila**) é uma alternativa rápida para alívio da dor
 - os efeitos adversos (náuseas, constipação) são antecipados e tratados preventivamente
 - a dependência não é uma questão na situação de cuidados terminais
- Doses subanestésicas de **óxido nítrico** (Cap. 41) são analgésicas, e a autoadministração de mistura de **óxido nítrico** com oxigênio é amplamente usada durante trabalho de parto, para trocas de curativo dolorosas etc.

Visões atuais

▼ Assim como em outras áreas da neurofarmacologia, o aumento de conhecimentos sobre vários mediadores químicos e vias de sinalização responsáveis pela sensação de dor sugere muitas visões novas para o controle da dor. Atualmente, o tratamento da dor está longe de ser perfeito, e muitos novos enfoques estão sendo explorados.

- O *fator de crescimento neuronal* (NGF, do inglês *nerve growth factor*) é o principal mediador tanto da dor inflamatória quanto da neuropática (Mantyh *et al.*, 2011). Portanto, é um importante alvo terapêutico. O desenho de pequenas moléculas antagonistas de NGF mostrou-se difícil. As atuais alternativas incluem o desenvolvimento de anticorpos monoclonais para o NGF ou seu receptor TrkA e o sequestro de NGF usando uma proteína do receptor solúvel que se liga ao NGF com afinidade picomolar.
- *Ligantes dos canais TRP*. Esperava-se que os antagonistas TRPV1 pudessem ser analgésicos eficazes, mas, apesar dos resultados promissores em modelos animais, ainda não foi desenvolvido para uso humano, principalmente porque provocam hipertermia e podem suprimir a termossensibilidade e, desse modo, potencializar queimaduras. Os agonistas TRPV1 induzem dessensibilização do receptor ou uma degeneração reversível dos terminais nervosos sensoriais devido ao afluxo prolongado de cátions. Uma alta dosagem tópica de **capsaicina** é eficaz em várias condições de dor neuropática, mas, inicialmente, causa dor tipo queimadura.
- Foi sugerido que *outros canais TRP* pudessem estar envolvidos na dor, especificamente quando sensibilizados por algumas mudanças fisiopatológicas. Estão sendo desenvolvidos agonistas e antagonistas dos TRPA1 e TRPM8. O TRPM8 também pode ser um alvo nos fármacos anticancerígenos.
- Esperava-se que os *bloqueadores dos canais de sódio*, principalmente os que apresentam seletividade nos canais suprarregulados nos estados de dor crônica, pudessem ser fármacos eficazes no alívio da dor. Os ensaios clínicos com **lacosamida** (antiepiléptico) e **ralfinamida** na dor crônica foram desanimadores.
- A **retigabina**, um *facilitador* dos K_v7 (corrente tipo M) (Cap. 45) inibe as respostas nociceptivas mediadas por fibras C e A δ nos neurônios do corno dorsal, tanto em ratos *naïve* quanto em ratos neuropáticos. Está relacionada quimicamente com a **flupirtina**, utilizada como analgésico em alguns países.
- Os *agonistas dos receptores nicotínicos de acetilcolina*, baseados na **epibatidina** (um

alacoide da pele do sapo que é potente agonista nicotínico) mostrou – inesperadamente – fortes efeitos analgésicos em modelos animais. Atualmente, encontram-se em investigação alguns derivados com menos efeitos adversos.

- Diferentes *neuropeptídeos*, como a **somatostatina** (Cap. 34) e a **calcitonina** (Cap. 36), produzem analgesia poderosa quando aplicados por via intratecal, e há relatos clínicos sugerindo que podem ter efeitos semelhantes quando usados sistemicamente para tratar alterações endócrinas.
- Os *antagonistas do glutamato* que atuam sobre receptores NMDA ou AMPA mostram atividade analgésica em modelos animais, mas ainda não é possível – com exceção da cetamina – obter este efeito no homem sem efeitos adversos. Para contornar isso, estão sendo feitas tentativas para desenvolver antagonistas seletivos para os canais compostos por diferentes subunidades (Cap. 38), ou antagonistas no local da glicina no receptor NMDA. Paradoxalmente os inibidores da recaptação da glicina também podem ser analgésicos. Atualmente, estão sendo desenvolvidos antagonistas metabotrópicos dos receptores de glutamato, mGluR1 e mGluR5, que podem apresentar menos efeitos adversos.

Referências e leitura complementar

Geral

Fields, H. L., Basbaum, A. I., Heinricher, M. M. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon S.B., Koltzenburg M., eds. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. fifth ed. Edinburgh: Elsevier; 2006:125–142. (Descrição detalhada das vias centrais que inibem ou aumentam a transmissão no corno dorsal)

McMahon S.B., Koltzenburg M., eds. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, fifth ed., Edinburgh: Elsevier, 2006. (Livro de referência grande de múltiplos autores)

Tracey, I. Imaging pain. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101:32–39. (Descrição dos estudos de imagem cerebral sobre quais partes do cérebro processam a informação da dor)

Yaksh, T. L. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20:329–337. (Bom artigo de revisão geral sobre os mecanismos na espinha dorsal – mais geral do que o título sugere)

Canais TRP

Flockerzi, V., Nilius, B. (Eds.), 2007. Transient receptor potential (TRP) channels. *Handb. Exp. Pharmacol.* 179. (Um volume inteiro dedicado a esse tópico, com capítulos individuais escritos por especialistas no ramo)

BDNF e TrkA

Mantyh, P. W., Koltzenburg, M., Mendell, L. M., Tive, L., Shelton, D. L. Antagonism of *nerve* growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*. 2011; 115:189–204.

Opioides

Ballantyne, J. C., Mao, J. Opioid therapy for chronic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:1943–1953. (*Considera se a tolerância é ou não um problema quando os opioides são utilizados para o tratamento de dor crônica*)

Corbett, A. D., Henderson, G., McKnight, A. T., et al. 75 years of opioid research: the exciting but vain search for the holy grail. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147:S153–S162. (*Revisão histórica abrangente sobre a pesquisa dos opioides*)

Fields, H. State-dependent opioid control of pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5:565–575.

Hashimoto, K., Ishiwata, K. Sigma receptor ligands: possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12:3857–3876.

Kelly, E. Efficacy and ligand bias at the μ -opioid receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 169:1430–1446.

Lee, M., Silverman, S. M., Hansen, H., Patel, V. B., Manchikanti, L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011; 14:145–161.

McQuay, H. Opioids in pain management. *Lancet.* 1999; 353:2229–2232. (*Discute se ocorre ou não tolerância aos opioides em situações clínicas*)

Rollason, V., Samer, C., Piquet, V., et al. Pharmacogenetics of analgesics: towards the personalization of prescription. *Pharmacogenomics.* 2008; 9:905–933.

Sawynok, J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55:1–20. (*Revisão sobre os inúmeros mecanismos através dos quais os fármacos interferem nos mecanismos nociceptivos da periferia*)

Williams, J. T., Ingram, S. L., Henderson, G., et al. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65:223–254. (*Revisão muito abrangente sobre os mecanismos celulares e moleculares subjacentes da tolerância aos opioides*)

Dor neuropática e novos alvos para os fármacos

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(3 Suppl):S3–S14. (*Uma avaliação sobre a eficácia clínica dos fármacos utilizados atualmente para o tratamento da dor neuropática*)

Hosking, R. D., Zajicek, J. P. Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101:59–68.

¹Definida como dor que ultrapassa em duração a lesão tecidual precipitante. Muitos estados dolorosos clínicos caem nesta categoria. A dissociação de dor e aferência nociceptiva fica mais evidente na dor do “membro fantasma”, que ocorre depois de amputações e pode ser muito intensa. A dor geralmente não é aliviada por injeções de anestésico local, implicando que a atividade elétrica nas fibras aferentes não seja um componente essencial. No outro extremo, a aferência nociceptiva sem dor, há muitos relatos bem documentados de místicos e pessoas que se apresentam em espetáculos sujeitando-se a torturas horríveis com facas, brasas, pregos e ganchos (indubitavelmente causando aferência maciça) sem aparentemente sofrer dor.

⁴Camundongos nocaute para P2X₃, de modo diferente, são razoavelmente normais a este respeito, presumivelmente porque existem outros mecanismos.

⁵Enquanto “diamorfina” é o Nome Internacional Não Próprio recomendado, esse fármaco é mais bem conhecido como heroína.

⁶O “receptor” σ não é mais considerado um receptor opioide. Isso foi postulado para dar conta dos efeitos disfóricos (ansiedade, alucinações, pesadelos etc.) produzidos por alguns opioides. Atualmente, é aceito que esses efeitos são

resultantes de um bloqueio do poro do canal do receptor NMDA induzido pelo fármaco, um efeito que também é causado por outros fármacos como a cetamina (Cap. 41). Assim, o termo receptor σ também tem sido utilizado para descrever outros pontos de receptores não NMDA, e foi proposta uma subdivisão em σ_1 e σ_2 . Essas proteínas podem ser novos alvos para fármacos para alterações psiquiátricas.

⁷Atualmente, pode ser óbvio que, se existe um receptor, provavelmente também existe um ligante endógeno para esse receptor, mas foi a busca e a subsequente descoberta das encefalinas que deram crédito a essa ideia. Entretanto, existem exceções a essa regra. Por exemplo, embora muitos ligantes endógenos para o “receptor” de benzodiazepínicos ou o ponto de ligação no receptor GABA_A tenham sido sugeridos, até o momento nenhum atingiu completa aceitação (Cap. 44).

⁸Os receptores de opioides são incomuns entre os receptores acoplados à proteína G. Primeiramente, existem muitos peptídeos opioides (20 ou mais), mas somente quatro receptores. Diferentemente, a 5-hidroxitriptamina (5-HT), por exemplo, é um mediador único que interage com muitos receptores (cerca de 14), o que é o padrão mais comum. Segundo, todos os quatro tipos de receptores são acoplados aos mesmos tipos de proteína G (G_i/G_o) e, portanto, ativam o mesmo espectro de mecanismo efetor. Em contraste, outras famílias de receptores (p. ex., receptores muscarínicos) acoplam-se a diferentes tipos de proteína G e, portanto, originam diferentes respostas celulares (Cap. 13).

⁹O composto quimicamente relacionado, apomorfina, é mais fortemente emético através de sua ação como agonista da dopamina; apesar de seu nome, é inativo nos receptores de opioides.

¹⁰A exceção é a petidina, que causa dilatação pupilar porque bloqueia os receptores muscarínicos.

¹¹No tratamento da dor, a constipação é considerada efeito adverso indesejável. Entretanto, opioides como a codeína e a morfina podem ser usados para tratar diarreia.

¹²Causando pele arrepiada. Esta é a origem da expressão “peru com frio” usada para descrever o efeito da retirada da morfina.

¹³A naloxona é menos eficaz em reverter os efeitos adversos da buprenorfina, já que esse antagonista se liga fortemente aos receptores.

¹⁴Os benefícios vêm principalmente pela remoção dos riscos da autoinjeção e da necessidade de prover o vício através do crime.

¹⁵A dose necessária de etorfina, mesmo para um elefante, é pequena o bastante para ser incorporada a um dardo ou um *pellet*.

Anestésicos locais e outros fármacos que afetam os canais de sódio

Considerações gerais

Como descrito no [Capítulo 4](#), a propriedade de excitabilidade elétrica é o que possibilita às membranas das células nervosas e musculares gerar potenciais de ação propagados, que são essenciais para a comunicação no sistema nervoso e para o início de atividade mecânica no músculo estriado. A iniciação do potencial de ação decorre a partir de canais de sódio dependentes de voltagem, os quais se abrem transitoriamente quando a membrana é despolarizada. Aqui, discutimos anestésicos locais, que atuam principalmente por bloqueio dos canais de sódio, e mencionamos resumidamente outros fármacos que afetam a função dos canais de sódio.

Existem, em termos gerais, dois modos pelos quais a função dos canais pode ser modificada, a saber, bloqueio dos canais e modificação do comportamento de controle da comporta. Bloquear os canais de sódio reduz a excitabilidade; por outro lado, diferentes tipos de fármacos podem tanto facilitar a abertura do canal, aumentando a excitabilidade, quanto inibir a abertura do canal e reduzir a excitabilidade.

Anestésicos locais

Embora muitos fármacos possam, em concentrações elevadas, bloquear os canais de sódio controlados por voltagem e inibir a geração do potencial de ação, os únicos usados clinicamente para este efeito são os anestésicos locais, vários antiepilépticos e analgésicos ([Caps. 42 e 45](#)) e os antiarrítmicos da classe I ([Cap. 21](#)).

História

As folhas de coca eram mastigadas por possuírem efeitos psicotrópicos, há milhares de anos ([Cap. 48](#)), pelos índios sul-americanos, que sabiam sobre o efeito de entorpecimento que elas produziam na boca e na língua. A **cocaína** foi isolada em 1860 e proposta como anestésico local para procedimentos cirúrgicos. Sigmund Freud, que tentou fazer uso, sem sucesso, de seu poder “energizante psíquico”, deu um pouco de cocaína a um amigo oftalmologista em Viena, o Dr. Carl Köller, que relatou, em 1884, que podia ser produzida anestesia reversível da córnea colocando-se gotas de cocaína no olho. A ideia foi rapidamente aceita e, em alguns anos, foi introduzida a anestesia com cocaína na odontologia e em cirurgia geral. Um substituto sintético, a **procaína**, foi descoberto em

1905, e muitos outros compostos úteis foram desenvolvidos mais tarde.

Aspectos químicos

As moléculas de anestésico local consistem em uma parte aromática unida por uma ligação éster ou amida a uma cadeia lateral básica ([Fig. 43.1](#)). São bases fracas, com valores de pK_a principalmente na faixa entre 8 e 9, de modo que são, principalmente, mas não completamente, ionizadas em pH fisiológico (consulte o [Capítulo 8](#) para um exemplo de como o pH pode influenciar a ionização de bases fracas). Isso é importante em relação à sua capacidade em penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio. Os derivados quaternários, como QX-314, que são inteiramente ionizados, independentemente do pH, não têm efeito como anestésicos locais, porém apresentam importantes utilizações experimentais. A **benzocaína**, um anestésico local atípico, não tem grupo básico.

Anestésicos locais

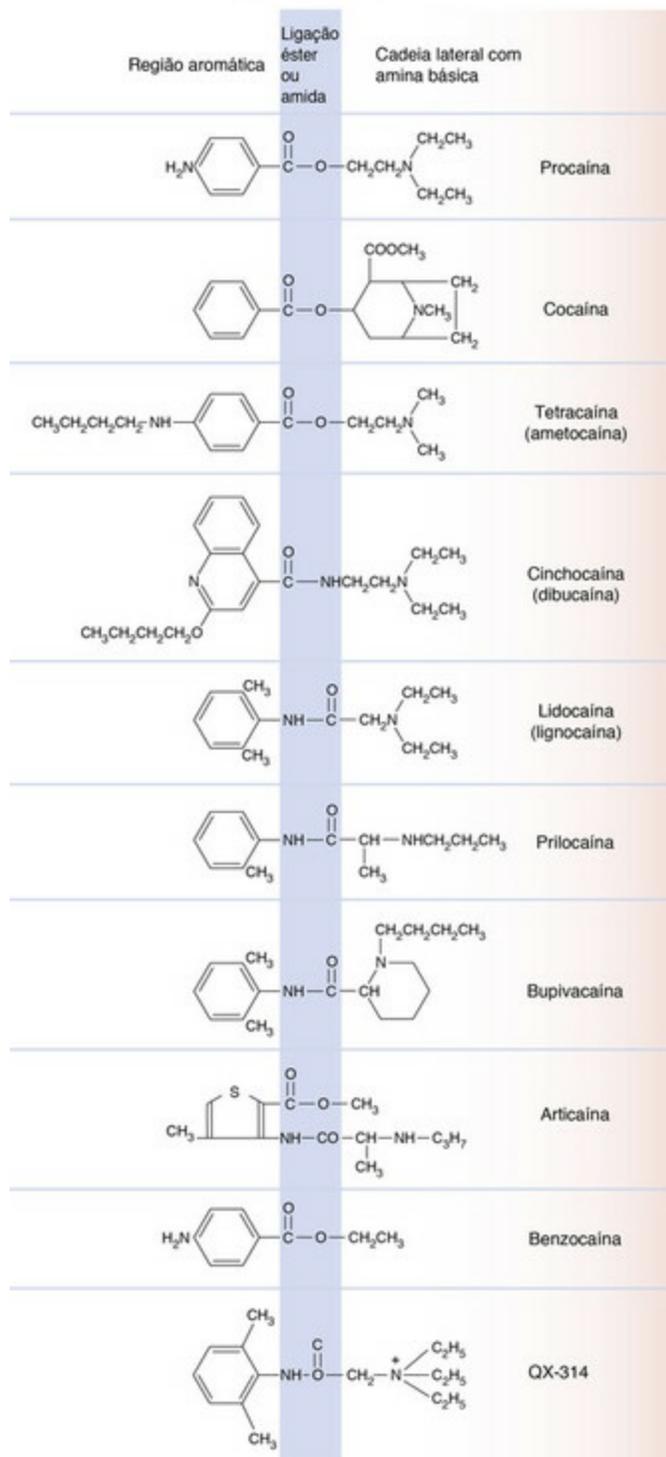


FIG. 43.1 Estruturas dos anestésicos locais.

A estrutura geral das moléculas de anestésico local consiste em um grupo aromático (à esquerda), um grupo éster ou amida (sombreado) e um grupo amina (à direita).

A presença da ligação éster ou amida nas moléculas de anestésico local é importante em razão de sua suscetibilidade à hidrólise metabólica. Os compostos que possuem o éster são rapidamente inativados no plasma e nos tecidos (principalmente no fígado) por esterases inespecíficas. As amidas são mais estáveis, e esses anestésicos, em geral, apresentam meias-vidas plasmáticas mais longas.

Mecanismo de ação

Os anestésicos locais bloqueiam o início e a propagação dos potenciais de ação por

impedirem o aumento de condutância de Na⁺ voltagem-dependente (Cap.4; Strichartz & Ritchie, 1987; Hille, 2001). Em concentrações pequenas, reduzem a taxa de aumento do potencial de ação, prolongando a sua duração, e aumentam o período refratário, reduzindo a sua taxa de resposta. Em concentrações mais elevadas, impedem o disparo do potencial de ação. Os anestésicos locais atualmente disponíveis, em termos gerais, não se distinguem pela sua ação em diferentes subtipos de canais de sódio, embora a sua potência varie (Cap. 4). Eles bloqueiam os canais de sódio, fechando fisicamente o poro transmembrana, interagindo com resíduos de vários aminoácidos do domínio helicoidal transmembrana S6 da proteína do canal (Ragsdale *et al.*, 1994).

▼ A atividade dos anestésicos locais é fortemente dependente do pH, aumentando em pH extracelular alcalino (*i. e.*, quando a proporção de moléculas ionizadas é baixa) e reduzindo-se em pH ácido. Isso porque o composto precisa penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio para chegar à extremidade interna do canal de sódio (onde está o local de ligação aos anestésicos locais). Como a forma ionizada não passa pela membrana, a penetração é muito pequena em pH ácido. Uma vez dentro do axônio, é sobretudo a forma ionizada da molécula de anestésico local que se liga ao canal e o bloqueia (Fig. 43.2), sendo que a forma ionizada possui fraca atividade de bloqueio do canal. Essa dependência do pH pode ser clinicamente importante, uma vez que o líquido extracelular dos tecidos inflamados é, muitas vezes, relativamente ácido e tais tecidos são, por isso, de algum modo resistentes aos anestésicos locais.

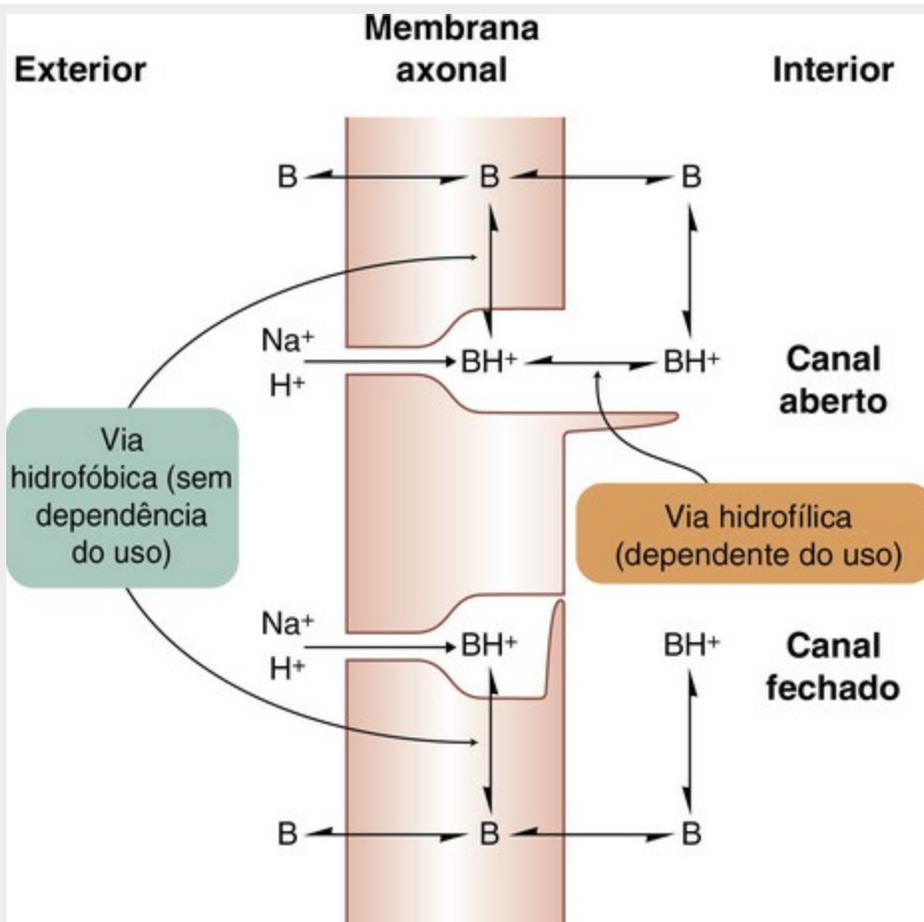


FIG. 43.2 Interação de anestésicos locais com canais de sódio. O local de bloqueio no canal pode ser alcançado através do *gate* (portão) aberto na superfície interna da membrana pela molécula química carregada BH^+ (via hidrofílica) ou diretamente da membrana pela molécula química B não carregada (via hidrofóbica).

Análises mais profundas da ação dos anestésicos locais (Strichartz & Ritchie, 1987) demonstram que muitos fármacos exibem a propriedade de *bloqueio "dependente do uso"* dos canais de sódio, bem como afetam, até certo ponto, a operação dos canais. Dependência do uso significa que, quanto mais frequentemente os canais são abertos, maior se torna o bloqueio. É uma característica proeminente de ação de muitos fármacos antiarrítmicos da classe I (Cap. 21) e dos antiepilépticos (Cap. 45), e ocorre porque a molécula que causa o bloqueio entra no canal muito mais rapidamente quando ele está aberto do que quando está fechado. Além disso, para os anestésicos locais que se dissociam rapidamente do canal, o bloqueio somente ocorre com frequências elevadas de disparo do potencial de ação, quando o tempo para o fármaco separar-se do canal entre os potenciais de ação é muito curto. O canal pode existir em três estados funcionais: em repouso, aberto e inativado (Cap. 4). Muitos anestésicos locais ligam-se mais fortemente ao estado inativado do canal. Por isso, em qualquer potencial de membrana, o equilíbrio entre os canais em estado de repouso e inativos poderá, na presença de um anestésico local, ser privilegiado em relação ao estado inativo, e este fator contribui para o efeito de bloqueio geral, reduzindo o número de canais disponíveis para a abertura e prolongando o período refratário após um potencial de ação. A passagem de uma série de potenciais de ação, por exemplo quando um estímulo doloroso é aplicado em um nervo sensorial, provoca um ciclo entre o estado aberto e o estado inativo, tendo ambos maior probabilidade de se

ligarem a moléculas de anestésicos locais do que no estado de repouso; assim, ambos os mecanismos contribuem para o efeito dependente do uso do receptor, o que em parte explica o motivo da transmissão da dor ser bloqueada mais eficazmente do que outras experiências sensoriais.

Os anestésicos locais aminas quaternárias somente funcionam quando atravessam a membrana e os canais devem estar ciclando entre seu estado aberto várias vezes antes que o efeito do bloqueio ocorra. Com as aminas terciárias, o bloqueio pode ocorrer mesmo se os canais não estiverem no estado aberto, e é provável que a molécula bloqueadora (sem carga) alcance o canal tanto diretamente, a partir da fase da membrana, quanto através do *gate* (portão) aberto (Fig. 43.2). A importância relativa dessas duas vias de bloqueio – a via hidrofóbica da membrana e a via hidrofílica no interior do canal – varia de acordo com a lipossolubilidade do fármaco.

Os anestésicos locais exercem vários efeitos em seus canais iônicos, assim como nas proteínas de sinalização intracelular e de membrana. A importância dessas ações na ação anestésica local ainda não foi esclarecida (Yanagitate & Stricharz, 2007).

Em geral, os anestésicos locais bloqueiam a condução mais rapidamente em neurofibras de pequeno diâmetro do que em fibras com diâmetros maiores. Como os impulsos nociceptivos são conduzidos por fibras A δ e C (Cap. 42), a sensação de dor é bloqueada mais rapidamente que outras modalidades sensitivas (tátil, propriocepção etc.). Os axônios motores, tendo diâmetro maior, também são relativamente resistentes. As diferenças de sensibilidade entre diferentes neurofibras, embora facilmente mensuráveis experimentalmente, não são de muita importância prática, e não é possível bloquear a sensibilidade dolorosa sem afetar as outras modalidades sensitivas.

Os anestésicos locais, como seu nome indica, são usados principalmente para produzir bloqueio nervoso local. Em concentrações baixas, são capazes de suprimir a descarga espontânea do potencial de ação em neurônios sensitivos que ocorre na dor neuropática. As propriedades individuais dos anestésicos locais estão resumidas na Tabela 43.1.

Tabela 43.1
Propriedades dos anestésicos locais

Fármaco	Início	Duração	Penetração no tecido	Meia-vida plasmática (h)	Principais efeitos adversos	Observações
Cocaína	Médio	Média	Boa	~1	Efeitos cardiovasculares e sobre o SNC em razão do bloqueio da captura de aminas	Raramente usada, somente como <i>spray</i> para o sistema respiratório superior
Procaína	Médio	Curta	Pequena	< 1	SNC: agitação, tremores, ansiedade, ocasionalmente convulsões seguidas por depressão	Primeiro agente sintético Não é mais usado

					respiratória Sistema cardiovascular: bradicardia e diminuição do débito cardíaco; vasodilatação, que pode causar colapso circulatório	
Lidocaína (lignocaína)	Rápido	Média	Boa	-2	Como a procaína, porém menor tendência para causar efeitos no SNC	Amplamente usada para anestesia local Também utilizada por via intravenosa no tratamento de disritmias ventriculares, embora já não como primeira escolha (Cap. 21)
Mepivacaína	Rápido	Média	Boa	-2	Como a procaína	Menos vasodilatação (pode ser administrada sem vasoconstritor)
Tetracaína (ametocaína)	Muito lento	Longa	Moderada	-1	Como a lidocaína	Usada principalmente para anestesia espinal e da córnea
Bupivacaína	Lento	Longa	Moderada	-2	Como a lidocaína, porém maior cardiotoxicidade	Amplamente usada em razão da longa duração de ação Ropivacaína é semelhante, com menor cardiotoxicidade Levobupivacaína, recentemente introduzida, causa menor cardiotoxicidade e menor depressão sobre o SNC do que a forma racêmica, bupivacaína
Prilocaína	Médio	Média	Moderada	-2	Sem atividade vasodilatadora Pode causar metemoglobinemia	Amplamente usada, mas não para analgesia obstétrica por causa do risco de metemoglobinemia neonatal
Articaína	Rápido	Curta	Boa	0,5	Como a lidocaína	Uso em odontologia Embora a sua estrutura química contenha uma ligação amida, também contém um grupo éster numa cadeia lateral (Fig 43.1) A hidrólise da cadeia lateral inativa o fármaco

SNC – sistema nervoso central.

Efeitos adversos

Quando utilizados clinicamente como anestésicos locais, os principais efeitos adversos envolvem o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular ([Tabela 43.1](#)). A sua ação no coração também pode ser relevante no tratamento de arritmias cardíacas ([Cap. 21](#)). Embora os anestésicos locais sejam, geralmente, administrados de maneira a

minimizar sua distribuição para outras partes do corpo, eles são, por fim, absorvidos para a circulação sistêmica. Podem também ser injetados nas veias ou arteríolas por acidente.

A maioria dos anestésicos locais produz uma mistura de efeitos depressores e estimulantes sobre o SNC. Os efeitos depressores predominam em baixas concentrações plasmáticas, abrindo caminho para a estimulação em concentrações maiores, que resultam em inquietação, tremor e, algumas vezes, convulsões, acompanhadas por efeitos subjetivos, que vão da confusão mental à agitação extrema. Aumentar ainda mais a dose produz profunda depressão do SNC e morte devido à depressão respiratória. O único anestésico local com efeitos acentuadamente diferentes no SNC é a **cocaína** (Cap. 48), que produz euforia em doses bem abaixo daquelas que causam outros efeitos no SNC. Isso se relaciona a seu efeito específico sobre a captura de monoaminas, efeito este não compartilhado por outros anestésicos locais. A **procaína** é particularmente associada à produção de efeitos centrais adversos, e tem sido suplantada no uso clínico por agentes como a **lidocaína** e a **prilocaína**. Estudos com a **bupivacaína**, anestésico preparado local de ação prolongada, amplamente usado como mistura racêmica de dois isômeros ópticos, sugeriram que seus efeitos sobre o SNC e sobre o coração seriam devidos principalmente ao isômero *S*(+). O isômero *R*(-) (**levobupivacaína**) comprovou ser mais seguro.



Ação dos anestésicos locais

- Os anestésicos locais impedem a geração do potencial de ação por bloqueio dos canais de sódio.
 - Os anestésicos locais são moléculas anfifílicas com um grupo aromático hidrofóbico e um grupo básico amina.
 - Os anestésicos locais são bases fracas, que provavelmente atuam em sua forma catiônica, mas precisam alcançar seu local de ação, atravessando a bainha nervosa e a membrana axônica, na forma química não ionizada.
 - Muitos anestésicos locais mostram dependência do uso (a profundidade do bloqueio aumenta com a frequência do potencial de ação). Isso ocorre:
 - porque as moléculas de anestésico têm acesso ao canal mais rapidamente quando ele está aberto
 - porque as moléculas de anestésico têm afinidade maior por canais inativados do que por canais em repouso.
- A dependência do uso tem importância principalmente em relação aos efeitos antidirítmicos e antiepilépticos dos bloqueadores dos canais de sódio.
- Os anestésicos locais bloqueiam a condução na seguinte ordem: axônios curtos mielinizados, axônios não mielinizados, axônios longos mielinizados. A transmissão nociceptiva e simpática é, portanto, bloqueada antes.
- O bloqueio dos canais de sódio no músculo cardíaco e nos neurônios do SNC é detalhado na terapia de disritmias cardíacas (Cap. 21) e epilepsia (Cap. 45).

Os efeitos cardiovasculares adversos dos anestésicos locais devem-se principalmente à depressão do miocárdio, ao bloqueio de condução e à vasodilatação. A redução de contratilidade do miocárdio provavelmente resulta indiretamente da inibição da corrente de Na^+ no músculo cardíaco (Cap. 21). A diminuição de $[\text{Na}^+]_i$ resultante, por sua vez,

reduz as reservas de Ca^{2+} intracelulares (Cap. 4), minimizando a força de contração. A interferência na condução atrioventricular pode resultar em bloqueio cardíaco parcial ou completo, bem como em outros tipos de disritmias. A **ropivacaína** apresenta menor cardiotoxicidade do que a bupivacaína.

Vasodilatação, afetando principalmente arteríolas, deve-se, em parte, ao efeito direto sobre o músculo liso vascular e, em parte, à inibição da parcela simpática do sistema nervoso. Isto leva à queda na pressão arterial, que pode ser súbita e colocar a vida em risco. A cocaína é exceção com respeito a efeitos cardiovasculares em razão de sua capacidade de inibir a captura de norepinefrina (noradrenalina) (Caps. 14 e 48), intensificando a atividade simpática, levando a taquicardia, vasoconstrição aumento do débito cardíaco e da pressão arterial.

Algumas vezes, há reações de hipersensibilidade com os anestésicos locais, geralmente sob a forma de dermatite alérgica, mas raramente como reação anafilática aguda. Outros efeitos adversos específicos de fármacos em particular incluem irritação das mucosas (cocaína) e metemoglobinemia (que ocorre depois de grandes doses de prilocaína, em razão da produção de um metabólito tóxico).

Aspectos farmacocinéticos

Os anestésicos locais variam muito na rapidez com que penetram nos tecidos, e isso afeta a taxa em que causam bloqueio nervoso quando neles injetados, a taxa de início de ação e a recuperação da anestesia (Tabela 43.1; Becker & Reed, 2012). Também afeta sua utilidade como anestésicos de superfície para aplicação a mucosas.

A maioria dos anestésicos locais ligados a ésteres (p. ex., a **tetracaína**) é rapidamente hidrolisada pela colinesterase plasmática, de modo que sua meia-vida no plasma é curta. A procaína – agora raramente usada – é hidrolisada em ácido *p*-aminobenzoico, um precursor do folato que interfere no efeito antibacteriano das sulfonamidas (Cap. 51). Os fármacos ligados a amidas (p. ex., lidocaína e prilocaína) são metabolizados principalmente no fígado, geralmente por *N*-desalquilação, e não por clivagem da ligação amida, e os metabólitos costumam ser farmacologicamente ativos.

A **benzocaína** é um anestésico local incomum, de solubilidade muito baixa, usado como pó para curativo em úlceras de pele dolorosas ou como pastilhas para a garganta. Este fármaco é lentamente liberado e produz anestesia de superfície com longa duração.¹

As vias de administração, os usos e os principais efeitos adversos dos anestésicos locais estão resumidos na Tabela 43.2.

Tabela 43.2

Métodos de administração, usos e efeitos adversos de anestésicos locais

Método	Usos	Fármaco(s)	Observações e efeitos adversos
Anestesia de superfície	Nariz, boca, árvore brônquica (geralmente na forma de <i>spray</i>), córnea, trato urinário, útero (na	Lidocaína, tetracaína (ametocaína),	Risco de toxicidade sistêmica quando usada em áreas extensas e em concentrações elevadas

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

AL, anestésico local; IV, intravenosa.

^aA anestesia de superfície não responde bem quando é realizada sobre a pele, apesar de uma mistura não cristalina de lidocaína e prilocaína (mistura eutética de anestésicos locais ou MEAL) ter sido desenvolvida para aplicação sobre a pele, produzindo anestesia plena em cerca de 1 hora. A lidocaína está disponível sob a forma de emplastro medicamentoso que pode ser aplicado na pele para reduzir a dor em casos como neuralgia pós-herpética (Herpes-zóster).

^bA utilização da anestesia espinal está sendo preterida em relação à via epidural.

^cA administração intratecal ou epidural de uma associação de AL com opioide (Cap. 42) produz analgesia mais eficaz do que a que pode ser conseguida com opioide isoladamente. Apenas uma pequena concentração de AL é necessária, insuficiente para promover perda sensorial apreciável ou outros efeitos adversos. O mecanismo desse sinergismo é

desconhecido, mas a associação mostrou-se útil no tratamento da dor.

A maioria dos anestésicos locais tem ação vasodilatadora direta, que aumenta a taxa em que são absorvidos para a circulação sistêmica, expandindo sua toxicidade em potencial e reduzindo sua ação como anestésico local. A **epinefrina (adrenalina)** ou a **felipressina**, um análogo da vasopressina de curta ação ([Cap. 33](#)), podem ser acrescentadas às soluções de anestésico injetadas localmente com a finalidade de promover vasoconstrição. A epinefrina absorvida na circulação é capaz de provocar efeitos cardiovasculares indesejáveis, tais como taquicardia e vasoconstrição, e a felipressina pode causar constrição das artérias coronárias. Sua utilização em pacientes com doença cardiovascular é contraindicada.

Novas abordagens

O bloqueio específico de subtipos de canais de sódio é visto como estratégia terapêutica promissora para várias patologias clínicas, incluindo epilepsia ([Cap. 45](#)), doenças neurodegenerativas e acidente vascular cerebral ([Cap. 40](#)), dor neuropática ([Cap. 42](#)) e miopatias. À medida que aumenta o nosso conhecimento do papel de subtipos específicos de canais de sódio em diferentes situações fisiopatológicas, também aumenta a probabilidade de serem desenvolvidos agentes bloqueadores seletivos para uso em diferentes situações clínicas.

▼ Os anestésicos locais carregados não atravessam a membrana plasmática e, desse modo, quando aplicados no exterior dos nervos, não inibem o desencadeamento do potencial de ação. No entanto, podem penetrar nas células através dos poros dos canais de TRP como o TRPV1 ([Cap. 42](#)). Uma vez que os canais TRPV1 estão principalmente localizados nos neurônios sensoriais, transportando informação da dor, levanta-se a possibilidade de aplicação de um anestésico local, como QX-314 em conjunto com um ativador TRPV1, e assim permite que o anestésico local penetre e bloqueie os canais de sódio apenas nos neurônios nociceptivos, resultando no bloqueio da sensação de dor sem afetar os nervos motores, autônomos ou outros.



Efeitos adversos e farmacocinética dos anestésicos locais

- Os anestésicos locais são ésteres ou amidas. Os ésteres são rapidamente hidrolisados pela esterase plasmática e tecidual, as amidas são metabolizadas no fígado. As meias-vidas plasmáticas, em geral, são curtas, de cerca de 1-2 horas.
 - Os efeitos adversos devem-se principalmente ao escape de anestésicos locais para a circulação sistêmica.
 - Os principais efeitos adversos são:
 - efeitos sobre o sistema nervoso central – agitação, confusão, tremores, evoluindo para convulsões e depressão respiratória;
 - efeitos cardiovasculares – a saber, depressão do miocárdio e vasodilatação, levando à queda da pressão arterial;
 - reações ocasionais de hipersensibilidade;
- Os anestésicos locais variam na rapidez com que penetram nos tecidos e em sua

duração de ação. A **lidocaína** (lignocaína) penetra nos tecidos prontamente e é adequada para aplicação na superfície; a **bupivacaína** tem duração de ação particularmente longa.

Outros fármacos que afetam os canais de sódio

Tetrodotoxina e saxitoxina

▼ A tetrodotoxina (TTX) é produzida por uma bactéria marinha e acumula-se nos tecidos de um peixe venenoso do Pacífico, o baiacu (*puffer fish*). O baiacu é visto no Japão como iguaria especial, em parte pela sensação de formigamento que vem depois que se come a carne do peixe. Para servi-lo em restaurantes públicos, contudo, o *chef* precisa ser registrado como suficientemente habilitado a remover os órgãos tóxicos (especialmente fígado e ovários), de modo a tornar a carne segura para ser consumida. A intoxicação acidental por TTX, não obstante, é muito comum. Registros históricos de longas viagens marítimas continham referência a crises intensas de fraqueza, evoluindo para paralisia completa e morte, causadas pela ingestão do baiacu. Foi sugerido que os pós-utilizados por praticantes de vudu para induzir a zumbificação podem conter TTX, porém isso é contestado.

A saxitoxina (STX) é produzida por um microrganismo marinho que, algumas vezes, prolifera em grande número e até muda a cor do mar, causando o fenômeno da “maré vermelha”. Em tais ocasiões, moluscos com conchas podem acumular a toxina e tornar-se venenosos para o homem.

Essas toxinas, diferentemente dos anestésicos locais, atuam exclusivamente pelo lado de fora da membrana. Ambas são moléculas complexas, exibindo uma metade guanidínio com carga positiva. O íon guanidínio é capaz de passar pelos canais de sódio controlados por voltagem, e esta parte da molécula de TTX ou STX aloja-se no canal, enquanto o restante da molécula bloqueia sua abertura externa. A maneira como a TTX inibe os canais de sódio pode ser comparada a uma rolha de champanhe. Diferentemente dos anestésicos locais, não há interação entre o controle de ativação e as reações de bloqueio com TTX ou STX – suas associação e dissociação são independentes de o canal estar aberto ou fechado. Alguns canais sensíveis à voltagem, expressos no músculo cardíaco ou suprarregulados nos nervos sensoriais na dor neuropática (*i. e.*, $\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$), são relativamente insensíveis à TTX (Cap. 42).

A TTX e a STX são inadequadas para uso clínico na função de anestésicos locais, sendo caras de obter a partir de suas fontes exóticas e por terem pequena penetração nos tecidos, em razão de sua lipossolubilidade muito baixa. Têm, contudo, sido importantes como instrumentos experimentais para o isolamento e clonagem de canais de sódio (Cap. 4).

Agentes que afetam a ativação dos canais de sódio

▼ Várias substâncias modificam o controle da ativação dos canais de sódio de tal modo que *aumentam* a probabilidade de abertura desses canais (Hille, 2001). Elas incluem várias toxinas, principalmente de pele de rã (p. ex., batracotoxina), venenos de escorpião ou de anêmona do mar; alcaloides de plantas, como a **veratridina**; e inseticidas, como o DDT e as piretrinas. Facilitam a ativação dos canais de sódio, de modo que eles se abrem em potenciais mais negativos, próximos ao potencial de repouso normal; também inibem a inativação, assim, os canais deixam de fechar-se se a membrana continuar despolarizada. A membrana, desse modo, fica hiperexcitável, e o potencial de ação prolonga-se. A princípio, ocorrem descargas espontâneas, mas as células finalmente tornam-se permanentemente despolarizadas e inexcitáveis. Essas substâncias afetam o coração, produzindo extrassístoles e outras arritmias, culminando em fibrilação; elas também causam descargas espontâneas no nervo e no músculo, levando a contrações e a convulsões. A lipossolubilidade muito elevada de certas substâncias, como o DDT, torna-as eficazes como inseticidas, pois são prontamente absorvidas através do tegumento. Fármacos desta classe são úteis como instrumentos experimentais para estudar os canais de sódio, mas não têm usos clínicos.



Usos clínicos dos anestésicos locais

- Os anestésicos locais podem ser infiltrados em partes moles (p. ex., na gengiva) ou bloquear um nervo ou plexo nervoso.
- A coadministração de um vasoconstritor (p. ex., **epinefrina**) prolonga o efeito local.
- Fármacos lipossolúveis (p. ex., **lidocaína**) são absorvidos das mucosas e usados como anestésicos de superfície.
- A **bupivacaína** tem início de ação lento, mas longa duração. Costuma ser usada para bloqueio epidural (p. ex., para bloqueio epidural contínuo durante o trabalho de parto) e anestesia espinal. Seu isômero, a **levobupivacaína**, é menos cardiotoxico se for administrado inadvertidamente num vaso sanguíneo.

Referências e leitura complementar

Becker, D. E., Reed, K. L. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth. Progr.* 2012; 59:90–102.

(Breve revisão sobre a farmacologia de AL com uma perspectiva odontológica)

Hille, B. *Ionic channels of excitable membranes*. Sunderland: Sinauer; 2001. (Um excelente livro escrito de modo claro e destinado àqueles que desejam mais do que as informações básicas)

Ragsdale, D. R., McPhee, J. C., Scheuer, T., Catterall, W. A. Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. *Science*. 1994; 265:1724–1728. (Uso de mutações ponto-dirigidas do canal de sódio para mostrar que os

anestésicos locais se ligam a resíduos do domínio transmembrana S6)

Strichartz, G. R., Ritchie, J. M. The action of local anaesthetics on ion channels of excitable tissues. *Handb. Exp. Pharmacol.* 1987; 81:21–52. *(Excelente revisão das ações dos anestésicos locais – outros artigos do mesmo volume abordam mais aspectos clínicos)*

Yanagitate, F., Strichartz, G. R. Local anesthetics. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2007; 177:95–127. *(Revisão sobre o bloqueio dos canais de sódio pelos anestésicos locais e sobre outras ações desses fármacos que também podem ser importantes)*

¹A benzocaína também é utilizada em preservativos de *endurance* para atrasar a ejaculação.

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

Considerações gerais

Neste capítulo discutimos a natureza da ansiedade e os fármacos usados para tratá-la (fármacos ansiolíticos), assim como os fármacos utilizados para tratar a insônia (fármacos hipnóticos). Historicamente existia sobreposição entre esses dois grupos que, frequentemente, causavam um grau de sedação e sonolência. Os novos fármacos ansiolíticos têm muito menos efeito sedativo, e outros fármacos hipnóticos foram introduzidos sem os efeitos ansiolíticos. Muitos dos fármacos utilizados para tratar a ansiedade foram primeiro desenvolvidos, e são ainda utilizados, para tratar outros distúrbios como a depressão (Cap. 47), a epilepsia (Cap. 45) e a esquizofrenia (Cap. 46). Neste capítulo iremos nos concentrar no seu uso como ansiolíticos.

A natureza da ansiedade e o seu tratamento

A resposta normal a estímulos ameaçadores engloba vários componentes que incluem comportamentos de defesa, reflexos autonômicos, despertar e alerta, secreção de corticosteroides e emoções negativas. Nos estados de ansiedade, essas reações ocorrem de forma antecipatória, independentemente dos estímulos externos. A distinção entre um estado “patológico” e um estado “normal” de ansiedade não é clara, mas representa o ponto em que os sintomas interferem na realização de tarefas produtivas normais. O termo “ansiedade” é aplicado a muitos distúrbios distintos. Uma divisão útil dos distúrbios da ansiedade pode ajudar a explicar por que os diferentes tipos de ansiedade respondem de forma distinta a diferentes fármacos (i) distúrbios que envolvem *medo* (ataques de pânico e fobias) (ii) e aqueles que envolvem um sentimento mais generalizado de *ansiedade* (muitas vezes classificados como distúrbios de ansiedade generalizada).

Os distúrbios de ansiedade reconhecidos clinicamente incluem os seguintes:

- *distúrbio de ansiedade generalizada* (estado permanente de ansiedade excessiva em que falta uma razão ou um foco definido);
- *distúrbio de ansiedade social* (medo de estar e de interagir com outras pessoas);
- *fobias* (medo excessivo de objetos ou situações específicas, p. ex., cobras, espaços abertos, andar de avião);
- *distúrbio de pânico* (ataques súbitos de medo aterrador que ocorrem em associação com sintomas somáticos exuberantes, tais como sudação, taquicardia, dor torácica, tremor e sensação de sufocamento). Esses ataques podem ser induzidos, mesmo em

indivíduos normais, pela infusão de lactato de sódio, e essa condição parece ter um componente genético;

- *distúrbio de estresse pós-traumático* (ansiedade desencadeada pela recordação de experiências prévias estressantes);
- *distúrbio obsessivo-compulsivo* (comportamentos compulsivos ritualistas desencadeados por ansiedade irracional, p. ex., medo de contaminação).

A descrição extensiva dos distúrbios de ansiedade pode ser encontrada no DSM-5.¹

Deve ser enfatizado que o tratamento desses distúrbios geralmente envolve abordagens psicológicas assim como o tratamento com fármacos. Ao longo da última década o tratamento farmacológico da ansiedade mudou da utilização dos agentes ansiolíticos/hipnóticos tradicionais (como os benzodiazepínicos e barbitúricos) para o uso de fármacos também utilizados para tratar outros distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (*i. e.*, fármacos antidepressivos, antiepilépticos e antipsicóticos) ou agonistas dos receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT)_{1A} (*i. e.*, buspirona) que não têm efeito hipnótico. Além disso, os benzodiazepínicos, ao mesmo tempo que são fármacos ansiolíticos eficazes, têm a desvantagem de causar efeitos secundários não desejáveis, como amnésia, capacidade de induzirem tolerância e dependência física, assim como serem drogas de uso abusivo. Eles são também ineficazes em tratar a depressão que ocorre juntamente com ansiedade. No entanto, os antidepressivos e a **buspirona** requerem três ou mais semanas para mostrarem efeito terapêutico e têm que ser tomados continuamente, enquanto os benzodiazepínicos podem ser utilizados em pacientes que necessitam de um tratamento agudo já que reduzem a ansiedade em 30 minutos e podem ser tomados em uma “base de SOS”.

Nos anos mais recentes um número infinito de bebidas de “relaxamento” contendo neurotransmissores do SNC, seus precursores ou outros hormônios e aminoácidos, foi colocado no mercado sem qualquer evidência de eficácia.²

Medida da atividade ansiolítica

Modelos animais para O estudo da ansiedade

Em adição ao componente subjetivo (emocional) da ansiedade humana, existem efeitos comportamentais e fisiológicos mensuráveis que também ocorrem em animais experimentais. Em termos biológicos, a ansiedade induz uma forma particular de comportamento inibitório que ocorre em resposta a novos estímulos ambientais ameaçadores ou dolorosos. Nos animais esse comportamento inibitório pode tomar a forma de imobilidade ou supressão de uma resposta comportamental, tais como pressionar uma barra para obter comida (pág. 537). Um rato colocado em um ambiente não familiar normalmente responde ficando imóvel apesar de alerta (comportamento de supressão) durante um determinado período, o que pode representar “ansiedade” produzida por um ambiente estranho. Essa imobilidade é reduzida se os fármacos ansiolíticos forem administrados. O “labirinto em T elevado” é um teste largamente utilizado (Fig. 44.1). Dois braços da cruz horizontal elevada são fechados e os outros são

abertos. Normalmente, os ratos passam a maior parte do tempo nos braços fechados e evitam os braços abertos (com medo, provavelmente, de cair ou serem atacados). A administração de fármacos ansiolíticos aumenta o tempo despendido nos braços abertos e também aumenta o número de entradas nos braços abertos, mas sem aumento na atividade motora.

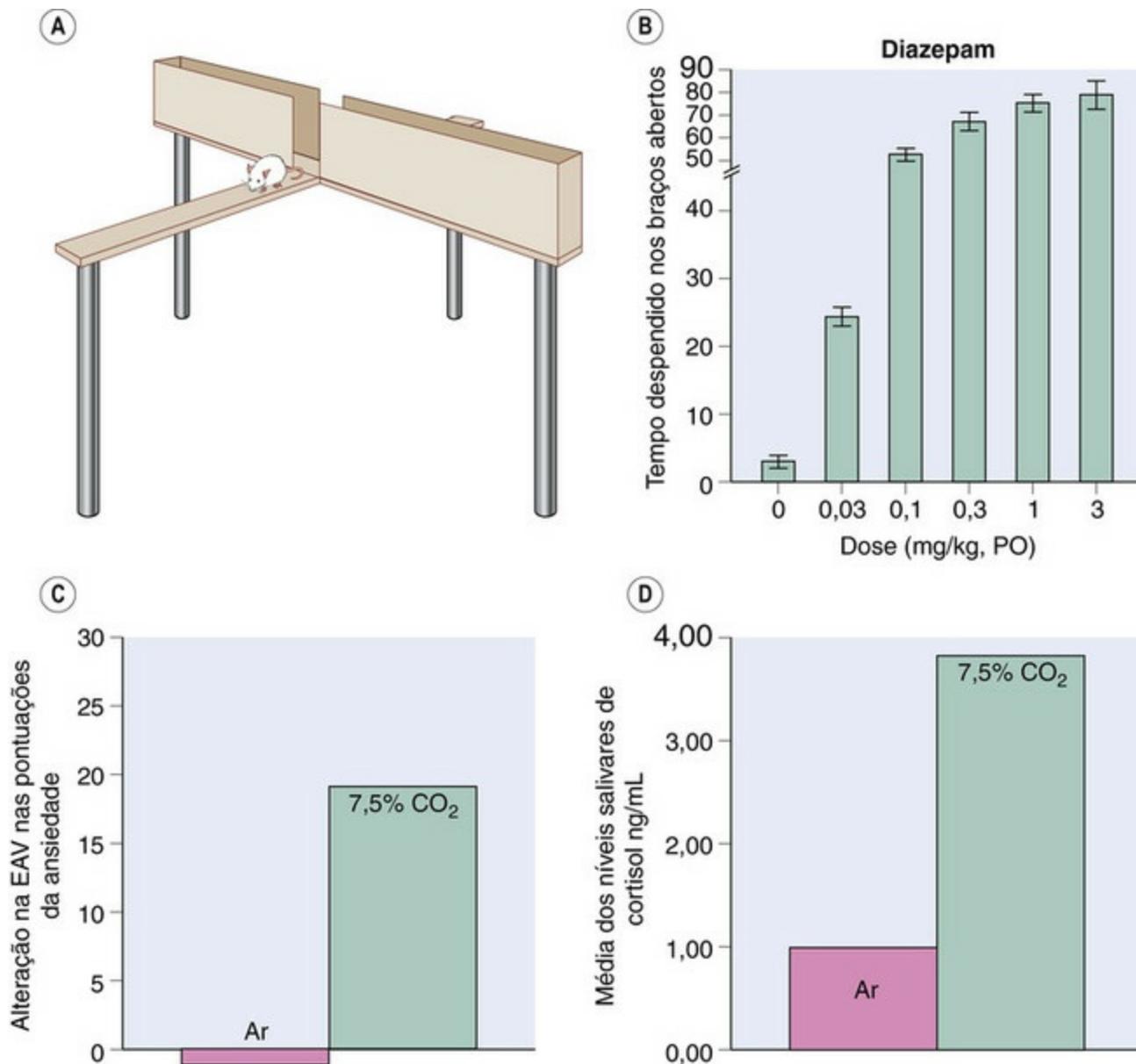


FIG. 44.1 Testes de ansiedade.

[A] Ilustração do labirinto em T elevado com os braços abertos e fechados. [B] Efeito do diazepam no tempo despendido pelos ratos nos braços abertos no teste do labirinto elevado. Cada barra representa o tempo despendido com movimento nos braços abertos durante um período de teste de 5 minutos. [C] e [D] Efeito da respiração de CO₂ a 7,5% durante 20 minutos na ansiedade, medido em uma escala analógica visual (EAV), e os níveis salivares de cortisol em indivíduos humanos. (Painel [B], dados retirados de Kapus et al. 2008 *Psycharmacology* 198, 2231-2241; painéis [C] e [D], dados retirados de Seddon et al. 2011 *J Psychopharmacol* 25, 43-51.)

Testes de conflito também podem ser utilizados. Por exemplo, um rato treinado para pressionar uma barra de forma repetitiva para obter comida normalmente atinge uma taxa de resposta elevada e consistente. Um elemento de conflito é depois introduzido: a cada determinado intervalo, indicado por um estímulo auditivo, a pressão da barra

resulta em uma “punição” ocasional na forma de um choque elétrico em adição a uma recompensa de comida. Normalmente, o rato deixa de pressionar a barra (inibição comportamental), e assim evita o choque, sempre que o sinal soa. O efeito do fármaco ansiolítico é aliviar esse efeito supressivo para que o rato continue a pressionar a barra para a recompensa, apesar da “punição”. Outros tipos de fármacos psicotrópicos, assim como os fármacos analgésicos, não são eficazes. Outra evidência confirma que os fármacos ansiolíticos afetam o nível de inibição comportamental produzido pela “situação contraditória”, mais do que simplesmente elevar o limiar da dor.

Alguns desses modelos de “ansiedade” podem medir mais o medo que a ansiedade generalizada, o que ocorre em seres humanos na ausência de estímulos específicos. Para se desenvolver novos fármacos ansiolíticos é importante dispor de testes animais que sejam bons guias de eficácia em seres humanos, e muitos esforços têm sido feitos no desenvolvimento e na validação desses testes (Ramos, 2008).

Testes em seres humanos

Vários testes subjetivos de “escalas de ansiedade” foram criados baseados em questionários padronizados. As reações galvânicas da pele – uma medida da secreção de suor – são também utilizadas para monitorar a ansiedade. Testes neuropsicológicos foram desenvolvidos para investigar vieses emocionais e atencionais associados a respostas emotivas a faces e palavras. Uma experiência semelhante a um ataque de pânico pode ser induzida em muitos indivíduos pela respiração de um nível elevado de CO_2 , normalmente pela respiração prolongada de CO_2 a 7,5% ou pela inalação isolada de CO_2 a 35% (Fig. 44.1). Esses testes têm confirmado a eficácia de muitos fármacos ansiolíticos, mas o tratamento com placebo também produz, muitas vezes, respostas altamente significativas.

A versão humana do teste de conflito descrito anteriormente envolve a substituição de comida por dinheiro e o uso de choques elétricos graduados como punição. Como nos ratos, a administração de diazepam aumenta a taxa de pressão do botão pelo dinheiro durante os períodos em que a punição estava ativa, apesar de os indivíduos não reportarem nenhuma alteração na dor do choque elétrico.



Medição da atividade ansiolítica

- Os testes comportamentais em animais são baseados em medições do comportamento inibitório (considerado reflexo da “ansiedade”) em resposta ao conflito ou à novidade.
- Os testes humanos dos fármacos ansiolíticos aplicam escalas psiquiátricas de pontuação ou medidas de respostas autonômicas, tais como a resposta galvânica da pele.
- Testes como esses conseguem distinguir entre fármacos ansiolíticos (benzodiazepínicos, **bupirona** etc.) e sedativos (p. ex., barbitúricos).

Fármacos usados para tratar a ansiedade

Os principais grupos de fármacos (revisão de [Hoffman & Mathew, 2008](#)) são os seguintes:

- Antidepressivos ([Cap. 47](#) para detalhes). Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-HT) (ISRSs; p. ex., **fluoxetina**, **paroxetina** e **sertralina**) e inibidores da recaptação da serotonina/norepinefrina (ISRSNs; p. ex., **venlafaxina** e **duloxetina**) são efetivos no tratamento do distúrbio de ansiedade generalizada, fobias, distúrbio da ansiedade social e distúrbio do estresse pós-traumático. Outros antidepressivos (antidepressivos tricíclicos [ADTs] e inibidores da monoamino-oxidase [IMAO]) são também eficazes, mas um perfil de efeitos secundários mais baixo favorece o uso dos ISRSs. Esses agentes têm a vantagem adicional de reduzir a depressão, que está frequentemente associada à ansiedade.
- **Benzodiazepínicos**. Utilizados para tratar a ansiedade generalizada. Aqueles usados para tratar a ansiedade têm uma meia-vida biológica longa ([Tabela 44.1](#)). Eles podem ser usados durante a estabilização de um paciente que utiliza ISRSs. Existe alguma evidência de que, no distúrbio de pânico, a combinação de um benzodiazepínico com um ISRS parece ser melhor que um ISRS isoladamente.

Tabela 44.1**Características dos benzodiazepínicos em seres humanos**

Fármaco (s)	Meia-vida do composto de origem (h)	Metabólito ativo	Meia-vida do metabólito (h)	Duração total da ação	Principal(is) utilização(ões)
Midazolam ^a	2-4	Derivado hidroxilado	2	Ultracurta (< 6 h)	Hipnótico Midazolam usado como anestésico intravenoso
Zolpidem ^b	2	Não	–	Ultracurta (~ 4 h)	Hipnótico
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8-12	Não	–	Curta (12-18 h)	Ansiolítico, hipnótico
Alprazolam	6-12	Derivado hidroxilado	6	Média (24 h)	Ansiolítico, antidepressivo
Nitrazepam	16-40	Não	–	Média	Ansiolítico
Diazepam, clordiazepóxido	20-40	Nordazepam	60	Longa (24-48 h)	Ansiolítico, relaxante muscular Diazepam usado como anticonvulsivante
Flurazepam	1	Desmetil-flurazepam	60	Longa	Ansiolítico
Clonazepam	50	Não	–	Longa	Anticonvulsivante, ansiolítico (especialmente na mania)

^aOutro benzodiazepínico de ação de curta duração, triazolam, foi retirado do mercado no Reino Unido devido aos seus efeitos secundários.

^bO zolpidem não é um benzodiazepínico, mas atua de forma semelhante. O zopiclona e zaleplon são semelhantes.

- **Buspirona.** Esse agonista do receptor 5-HT_{1A} é eficaz no distúrbio da ansiedade generalizada, mas ineficaz no tratamento das fobias e no distúrbio da ansiedade social.
- **Gabapentina, pregabalina, tiagabina, valprosto e levetiracetam,** fármacos antiepilépticos (Cap. 45) são também eficazes no tratamento do distúrbio da ansiedade generalizada.
- Alguns antipsicóticos atípicos (Cap. 46), tais como **olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona,** podem ser eficazes em algumas formas de ansiedade, incluindo o distúrbio da ansiedade generalizada e o distúrbio do estresse pós-traumático.
- Antagonistas β-adrenorreceptores (p. ex., **propranolol;** Cap. 14). Esses são usados para tratar algumas formas de ansiedade, particularmente quando sintomas físicos, tais como sudorese, tremor e taquicardia, são incapacitantes.³ A sua eficácia depende do bloqueio das respostas simpáticas periféricas, mais do que efeitos centrais. Antidepressivos (Cap. 47), antiepilépticos (Cap. 45), antipsicóticos (Cap. 46),

antagonistas β -adrenérgicos (Cap. 14) e anti-histamínicos (Cap. 26) são descritos detalhadamente em outros capítulos deste livro. Alguma discussão de como os ISRSs exercem a sua atividade ansiolítica está incluída na seção da buspirona (pág. 543). Aqui focamos nos fármacos que são usados primariamente no tratamento da ansiedade.



Classes de fármacos ansiolíticos

- Fármacos antidepressivos (ISRSs, ISRSNs, ADTs e IMAO – Cap. 47) são agentes ansiolíticos eficazes.
- Os benzodiazepínicos são utilizados para tratar a ansiedade aguda e a insônia.
- A **buspirona** é um agonista do receptor 5-HT_{1A} com atividade ansiolítica, mas tem pouco efeito sedativo.
- Alguns fármacos antiepilépticos (p. ex., **gabapentina**, **pregabalina**, **tiagabina**, **valproato** e **levetiracetam**) têm propriedades ansiolíticas.
- Alguns agentes antipsicóticos podem ser úteis para tratar algumas formas de ansiedade, mas têm efeitos secundários significativos.
- Os antagonistas β -adrenérgicos são utilizados principalmente para reduzir os sintomas físicos da ansiedade (tremor, palpitações etc.); não têm efeito no componente afetivo.

Benzodiazepínicos e fármacos associados

▼ O primeiro benzodiazepínico, o **clordiazepóxido**, foi sintetizado acidentalmente em 1961, o sétimo membro do anel não usual foi produzido como resultado de uma reação malsucedida nos laboratórios Hoffman-La Roche. A sua atividade farmacológica inesperada foi reconhecida em um procedimento de triagem de rotina e os benzodiazepínicos rapidamente se tornaram os fármacos mais prescritos na farmacopeia.

A estrutura química básica dos benzodiazepínicos consiste em um anel de sete membros fundido com um anel aromático, com quatro principais grupos de substituição que podem ser modificados sem perda de atividade. Centenas de componentes foram feitos e testados, e cerca de 20 estão disponíveis para uso clínico, estando os mais importantes listados na [Tabela 44.1](#). Eles são basicamente similares nas suas ações farmacológicas apesar de algum grau de seletividade ter sido reportado. Por exemplo, o **clonazepam** mostrou atividade anticonvulsivante com efeitos sedativos menos acentuados. Do ponto de vista clínico, as diferenças no comportamento farmacocinético entre os diferentes benzodiazepínicos ([Tabela 44.1](#)) são mais importantes que as diferenças no perfil de atividade. Foram descobertos fármacos com uma estrutura similar, que antagonizam especificamente os efeitos dos benzodiazepínicos, por exemplo o **flumazenil** (pág. 540).

O termo “benzodiazepínico” refere-se a uma estrutura química distinta. Os fármacos como o **zolpidem** e **zopiclone** assim como **abecarnil** – um β -carbolino (não aprovado para uso clínico) – têm estruturas químicas diferentes e por isso não são benzodiazepínicos. No entanto, como eles se ligam aos mesmos pontos, muitas vezes denominados “receptores dos benzodiazepínicos”, eles são discutidos juntamente com os benzodiazepínicos.

Mecanismo de ação

Os benzodiazepínicos atuam seletivamente nos receptores GABA_A (Cap. 38), que medeiam a transmissão sináptica inibitória através do sistema nervoso central. Os benzodiazepínicos aumentam a resposta do GABA ao facilitar a abertura dos canais de cloro ativados pelo GABA (Cap. 38, Fig. 38.5). Eles se ligam especificamente a um ponto regulador do receptor, distinto dos pontos do GABA (Fig. 44.3), e atuam alostericamente para aumentar a afinidade do GABA pelo receptor. Registros de canais únicos mostram um aumento da frequência de abertura dos canais por uma determinada concentração de GABA, mas não mostram qualquer alteração na condutância ou no tempo médio de abertura, consistente com o efeito da ligação do GABA e não com o mecanismo de abertura do canal. Os benzodiazepínicos não afetam os receptores para outros aminoácidos, tais como a glicina ou o glutamato (Fig. 44.2).

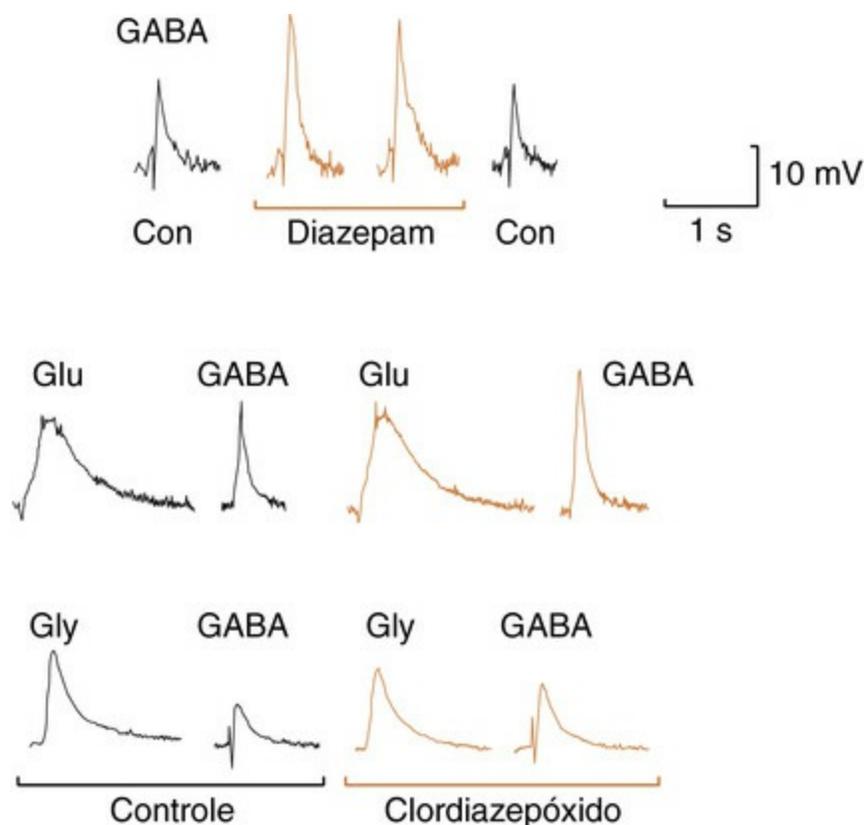


FIG. 44.2 Efeito potenciador dos benzodiazepínicos e do clordiazepóxido na ação do GABA. Os fármacos foram aplicados por ionoforese para a cultura de neurônios da medula espinhal de ratos, através de micropipetas colocadas próximo às células. A membrana foi polarizada para -90 mV e as células foram carregadas com Cl^- do microeletrodo que registra, desse modo, os aminoácidos inibitórios (GABA e glicina, Gli) assim como os excitatórios (glutamato, Glu) que causam respostas de despolarização. O efeito potenciador do diazepam é restrito às respostas GABA, as respostas do glutamato e da glicina não são afetadas.

▼ O receptor GABA_A é um canal iônico dependente da voltagem (Cap. 3) que depende de um conjunto pentamérico de diferentes subunidades, as principais sendo α , β e γ (Cap. 38). O receptor GABA_A deve ser visualizado como uma família de receptores, uma vez que existem seis subtipos diferentes da subunidade α , três subtipos da β e três subtipos da γ . Apesar do potencial número de combinações ser grande, certas combinações predominam no cérebro adulto (Cap. 38). As diferentes combinações ocorrem em diferentes partes do cérebro, têm funções fisiológicas diferentes e diferenças sutis nas suas propriedades farmacológicas.

Os benzodiazepínicos ligam-se através da interface entre as subunidades α e β , mas apenas aos receptores que contêm as subunidades $\gamma 2$ e $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$. Abordagens genéticas têm sido utilizadas para estudar as funções das diferentes subunidades nos diferentes efeitos comportamentais dos benzodiazepínicos. As análises comportamentais dos ratos com várias mutações das subunidades do receptor GABA_A indicam que os receptores contendo a subunidade $\alpha 1$ medeiam os efeitos anticonvulsivantes, sedativos/hipnóticos e aditivos, mas não o efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos; enquanto os receptores que contêm a subunidade $\alpha 2$ medeiam o efeito ansiolítico, os receptores contendo as subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ medeiam o relaxamento muscular e os receptores contendo as subunidades $\alpha 1$ e $\alpha 5$ medeiam os

efeitos amnésicos (Tan *et al.*, 2011).

O próximo passo óbvio foi tentar o desenvolvimento de fármacos seletivos para cada subunidade. Infelizmente, isso foi difícil, devido às semelhanças estruturais entre o ponto a que se ligam os benzodiazepínicos nas diferentes subunidades α . A seletividade da subunidade α de alguns benzodiazepínicos é mostrada na Tabela 44.2. Era esperado que a eficácia seletiva para os receptores que contêm a subunidade α_2 fosse produzir fármacos ansiolíticos sem os efeitos indesejados da sedação e da amnésia. No entanto, esses compostos ainda não foram transformados em agentes terapêuticos para seres humanos (Skolnick, 2012). **Pagoclone**, conhecido por ser agonista puro da subunidade α_3 com menor eficácia nas subunidades α_1 , α_2 e α_5 , tem pouca ou nenhuma ação sedativa/hipnótica ou amnésica.

Tabela 44.2

Seletividade da subunidade α do receptor GABA_A de alguns benzodiazepínicos utilizados de forma terapêutica

Fármaco	Seletividade da subunidade
Diazepam	$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6$
Flunitrazepam	$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_5$
Midazolam	$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6$
Zolpidem	α_1
Flumazenil	Antagonista na subunidade $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6$

(Adaptado de Tan KR, Rudolph U, Lüscher C 2011 Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci 34, 188–197)

Os pontos periféricos de ligação dos benzodiazepínicos não associados aos receptores GABA estão presentes em muitos tecidos. O alvo é uma proteína conhecida como *proteína translocadora* localizada primariamente nas membranas mitocondriais.

Antagonistas dos benzodiazepínicos e agonistas inversos

Os antagonistas competitivos dos benzodiazepínicos foram descobertos em 1981. O composto mais conhecido é o flumazenil. Esse composto foi originalmente descrito como não tendo efeitos no comportamento ou na indução de convulsões quando dado por si só, apesar de mais tarde se ter descoberto ter atividade “ansiogênica” e pró-convulsivante. O flumazenil pode ser usado para reverter o efeito da intoxicação por benzodiazepínicos (normalmente usado apenas se a respiração está gravemente deprimida) ou para reverter o efeito dos benzodiazepínicos, como o midazolam utilizado para pequenos procedimentos cirúrgicos. O flumazenil age rápida e eficazmente quando injetado, mas o seu efeito dura apenas 2 horas, por isso a sonolência tende a desaparecer. As convulsões podem ocorrer nos pacientes tratados com flumazenil e isso é mais

frequente nos pacientes que fazem uso de antidepressivos tricíclicos (Cap. 47). Os achados de que o flumazenil melhora o estado mental de pacientes com doença hepática grave (encefalopatia hepática) e na intoxicação alcoólica não foram confirmados em ensaios clínicos, apesar de os agonistas parciais inversos parecerem eficazes em modelos animais de encefalopatia hepática (Ahboucha & Butterworth, 2005).

▼ O termo *agonistas inversos* (Cap. 2) é aplicado a fármacos que se ligam aos receptores dos benzodiazepínicos e exercem o efeito oposto ao dos benzodiazepínicos convencionais, produzindo sinais de aumento da ansiedade e convulsões. Etil- β -3-carboxilase (β CCE) é inibidor do ligante do diazepam (pág. 541) assim como alguns análogos dos benzodiazepínicos mostram atividade agonista inversa. É possível (Fig. 44.3) explicar essas complexidades em termos de dois estados-modelo, discutidos no Capítulo 2, assumindo que os receptores dos benzodiazepínicos existem em duas conformações diferentes, em que apenas uma [A] pode ligar moléculas GABA e abrir o canal de cloro. A outra conformação [B] não pode ligar GABA. Normalmente, na ausência de um ligante do receptor dos benzodiazepínicos, existe um equilíbrio entre essas duas conformações; a sensibilidade ao GABA está presente, mas é submáxima. Os agonistas dos benzodiazepínicos (p. ex., diazepam) são postulados que se ligam preferencialmente à conformação [A], desviando, assim, o equilíbrio em favor de [A] e aumentando a sensibilidade ao GABA. Os agonistas inversos ligam-se seletivamente a [B] e têm o efeito oposto. Os antagonistas competitivos ligam-se igualmente a [A] e [B] e, conseqüentemente, não interferem no equilíbrio conformacional, mas antagonizam o efeito dos agonistas e dos agonistas inversos.

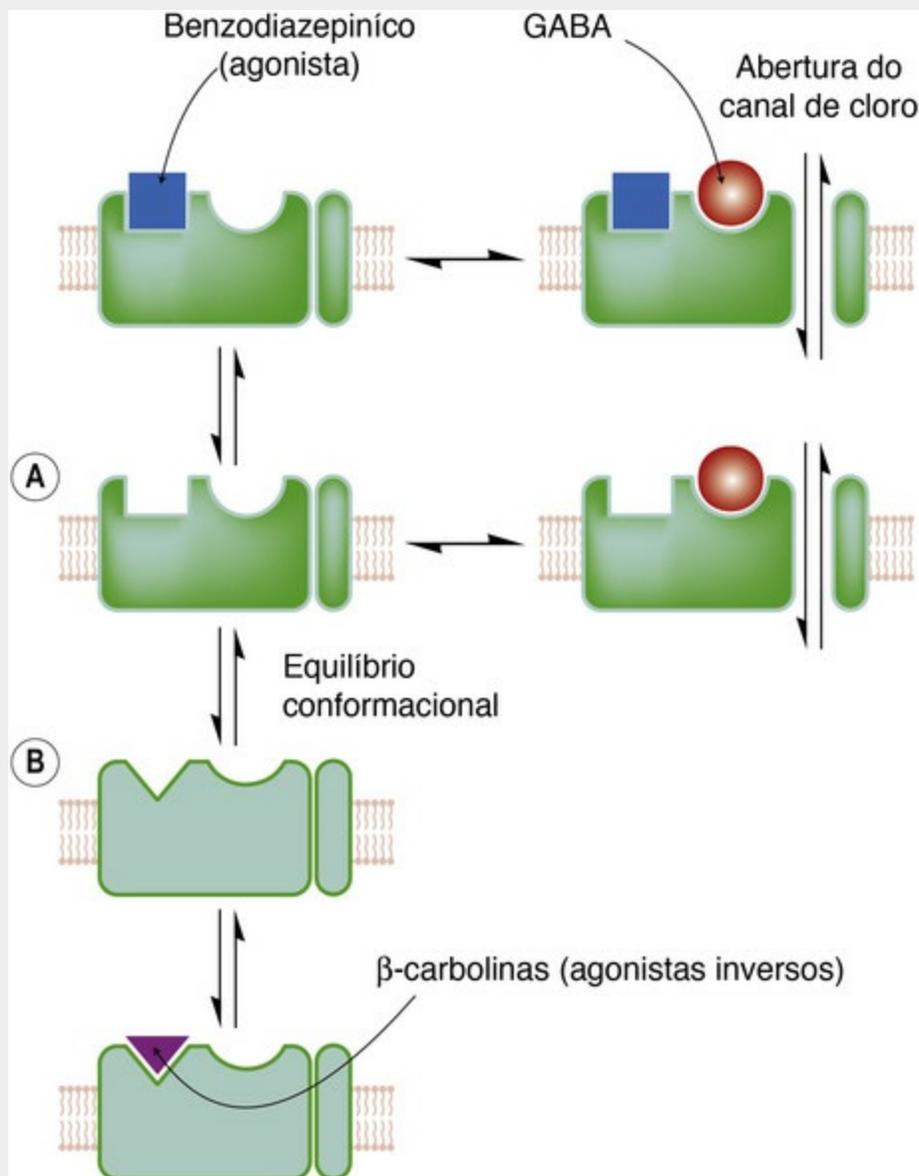


FIG. 44.3 Modelo da interação do receptor benzodiazepínico/GABA.

Os agonistas dos benzodiazepínicos, antagonistas e agonistas inversos ligam-se a um ponto do receptor GABA diferente do local a que se liga o GABA. Existe um equilíbrio conformacional entre os estados do receptor dos benzodiazepínicos. Uma conformação a que se ligam os agonistas [A] e outra conformação a que se ligam os agonistas inversos [B]. No último estado o receptor GABA tem afinidade muito reduzida para o GABA; conseqüentemente o canal de cloro permanece fechado.

Efeitos farmacológicos e usos

Os principais efeitos dos benzodiazepínicos são:

- redução da ansiedade e da agressão;
- indução do sono (seção nos fármacos hipnóticos, pág. 544);
- redução do tônus muscular;
- efeito anticonvulsivante;
- amnésia anterógrada.

Redução da ansiedade e agressão

Os benzodiazepínicos mostram efeitos ansiolíticos em testes com animais, como descrito

anteriormente, e também exercem um grande efeito “domesticador” permitindo que os animais sejam manuseados mais facilmente.⁴ Com a possível exceção do alprazolam (Tabela 44.1), os benzodiazepínicos não têm efeitos antidepressivos. Os benzodiazepínicos podem causar, paradoxalmente, um aumento de irritabilidade e agressão em alguns indivíduos. Isto é particularmente pronunciado com o fármaco triazolam, com muito curta duração de ação (o que levou à sua retirada no Reino Unido e em alguns outros países) e é geralmente mais frequente com os compostos de curta duração de ação. É provavelmente uma manifestação da síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos, o que ocorre com todos esses fármacos (pág. 542), mas é mais agudo com fármacos cuja ação desaparece rapidamente.

Os benzodiazepínicos são usados principalmente para tratar estados de ansiedade aguda, emergências comportamentais e durante procedimentos como a endoscopia. Eles também são utilizados como pré-medicação antes de cirurgias (médicas e dentárias). Perante estas circunstâncias as suas propriedades ansiolíticas, sedativas e amnésicas podem ser benéficas. O midazolam pode ser usado para induzir a anestesia (Cap. 41).

Redução do tônus muscular

Os benzodiazepínicos reduzem o tônus muscular por uma ação central nos receptores GABA_A, primariamente na medula espinhal.

O aumento do tônus muscular é um sintoma frequente dos estados de ansiedade e pode contribuir para mal-estar e dores, incluindo cefaleias, que muitas vezes incomodam os pacientes ansiosos. Assim, o efeito relaxante dos benzodiazepínicos pode ser clinicamente útil. A redução do tônus muscular aparente é possível sem considerável perda de coordenação. No entanto, com a administração intravenosa na anestesia e na sobredosagem nos casos de uso abusivo, pode ocorrer obstrução da via respiratória. Outros usos clínicos dos relaxantes musculares são discutidos no Capítulo 13.

Efeitos anticonvulsantes

Todos os benzodiazepínicos têm atividade anticonvulsivante nos testes experimentais em animais. Eles são extremamente eficazes contra as convulsões induzidas quimicamente pelo **pentilenetetrazol**, **bicuculina** e outros fármacos semelhantes que atuam pelo bloqueio dos receptores GABA_A (Caps. 38 e 45) mas, muito menos eficazes contra as convulsões induzidas eletricamente.

O clonazepam (Tabela 44.1), **diazepam** e **lorazepam** são utilizados para tratar a epilepsia (Cap. 45). Eles podem ser administrados intravenosamente e salvar a vida ao controlar o estado de mal epilético. O diazepam pode ser administrado por via retal nas crianças para controlar as crises epiléticas agudas. A tolerância desenvolve-se para as ações anticonvulsivas dos benzodiazepínicos (pág. 542).

Amnésia anterograda

Os benzodiazepínicos induzem amnésia para os eventos que acontecem sob a sua influência, um efeito não observado com outros depressores do SNC. Pequenas cirurgias ou procedimentos invasivos podem assim ser efetuados sem deixar memórias

desagradáveis. **Flunitrazepam** (mais conhecido pelo o público em geral por seu nome comercial, Rohypnol®) é conhecido como droga do estupro, uma vez que é utilizado nessas violações e as vítimas frequentemente têm dificuldade em recordar exatamente o que aconteceu durante o ataque.

Pensa-se que a amnésia seja causada pela ligação dos benzodiazepínicos aos receptores GABA_A que contêm a subunidade $\alpha 5$. Os camundongos sem a subunidade $\alpha 5$ têm fenótipo de elevada capacidade de aprendizagem e de memória. Isso levanta a hipótese de que um agonista seletivo inverso da subunidade $\alpha 5$ poderia aumentar a memória.

Existe algum mediador endógeno com ação semelhante aos benzodiazepínicos?

▼ Apesar de um considerável esforço científico, a questão se existe ou não ligantes endógenos para os receptores dos benzodiazepínicos, cuja função é regular a ação do GABA, continua sem resposta.

O fato de que o antagonista **flumazenil** produz resposta *in vivo* e *in vitro*, na ausência de benzodiazepínicos exógenos, é frequentemente citado para suportar a teoria de que deve existir uma ativação dos receptores dos benzodiazepínicos por ligante(s) endógeno(s). Apesar de o flumazenil ter sido inicialmente descrito como um antagonista neutro, é possível que tenha atividade agonista ou agonista inversa em subtipos do receptor GABA_A (dependendo da subunidade α presente) ou em algumas condições patológicas nas quais os receptores GABA_A tenham sido modificados.

Vários componentes endógenos que atuam nos receptores dos benzodiazepínicos foram isolados, incluindo β -*carbolinas* (p. ex., β CCE), estruturalmente relacionados com o triptofano e *ligante inibidor do diazepam*, um peptídeo 10-kDa. Essas moléculas existem no cérebro (*i. e.*, são endógenas) ou são produzidas durante os processos envolvidos na sua extração dos tecidos em um ambiente aberto. Curiosamente, o β CCE e o ligante inibidor do diazepam têm o efeito oposto aos benzodiazepínicos, isto é, eles são agonistas inversos e inibem a abertura dos canais de cloro pelo GABA e, no animal, exercem efeitos ansiogênicos e proconvulsivantes. Existe também a sugestão de que os próprios benzodiazepínicos podem ocorrer naturalmente no cérebro, mas a origem desses compostos e como ocorre a sua biossíntese são indeterminadas. Nesse momento não existe um consenso geral na identidade e na função dos ligantes endógenos para os receptores dos benzodiazepínicos. Outros possíveis moduladores dos receptores GABA_A incluem os metabólitos esteroides, mas eles se ligam a um ponto diferente dos benzodiazepínicos (Cap. 38).

Aspectos farmacocinéticos

Os benzodiazepínicos são bem absorvidos quando administrados oralmente, atingindo normalmente o pico de concentração plasmática em cerca de 1 hora. Alguns (como oxazepam, lorazepam) são absorvidos mais lentamente. Eles se ligam às proteínas plasmáticas e a sua alta solubilidade lipídica faz com que muitos se acumulem

gradualmente no tecido adiposo. Eles são normalmente administrados por via oral, mas podem ser dados por via intravenosa (p. ex., o diazepam no estado epiléptico, o midazolam na anestesia) ou por via retal. A injeção intramuscular resulta em uma absorção lenta.

Os benzodiazepínicos são todos metabolizados e eventualmente excretados como conjugados glicuronídeos na urina. Eles variam muito na sua duração de ação e podem ser grosseiramente divididos em compostos de ação de curta, média e longa duração (Tabela 44.1). A duração de ação influencia o seu uso: os compostos de ação de curta duração são úteis como hipnóticos com poucos efeitos de ressaca ao acordar, os compostos de ação de longa duração são mais úteis como fármacos ansiolíticos e anticonvulsivantes. Muitos são convertidos em metabólitos ativos, como *N*-desmetildiazepam (**nordiazepam**) que tem meia-vida de cerca de 60 h, o que contribui para a tendência de muitos benzodiazepínicos terem efeito cumulativo e induzirem ressacas prolongadas quando utilizados repetidamente. Os compostos de ação de curta duração são metabolizados diretamente pela conjugação com glicuronídeo. A Figura 44.4 mostra o aumento gradual e o desaparecimento lento do nordiazepam do plasma de indivíduos humanos a quem é administrado diazepam diariamente durante 15 dias.

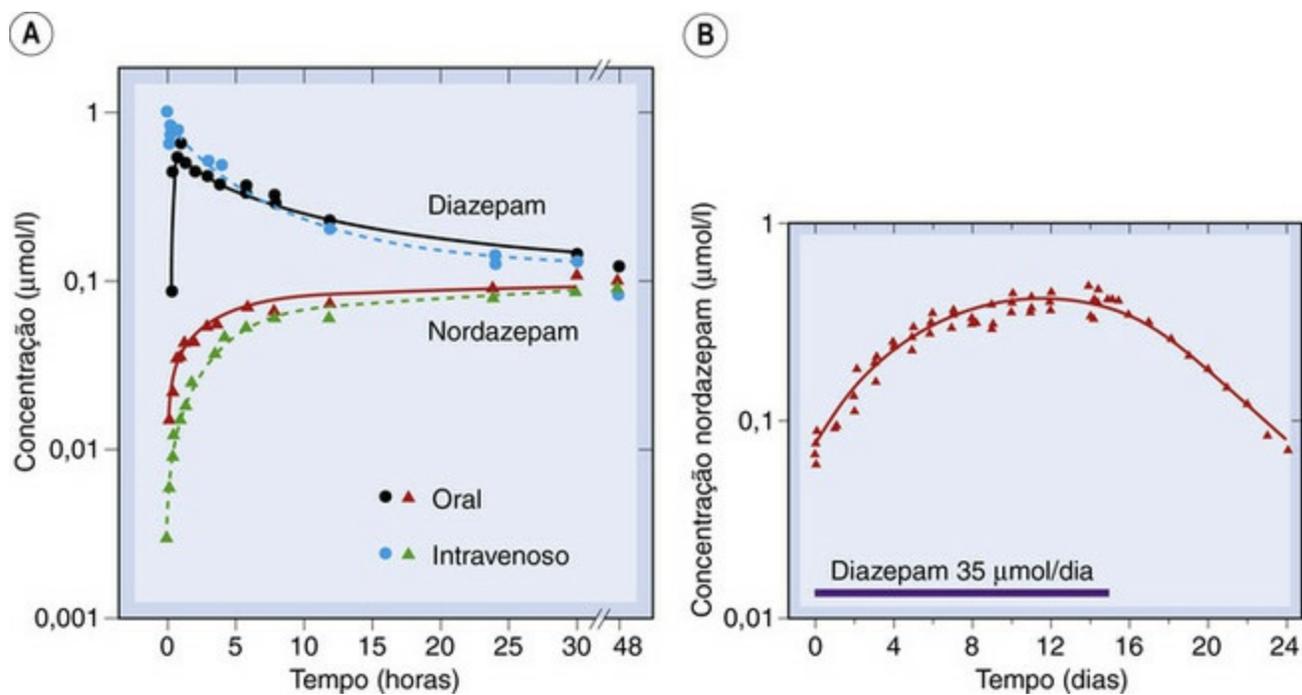


FIG. 44.4 Farmacocinética do diazepam em seres humanos.

[A] Concentrações do diazepam e do nordiazepam após uma única dose oral ou intravenosa. Note o desaparecimento muito lento das duas substâncias após as primeiras 20 h. [B] Acumulação do nordiazepam durante 2 semanas de administração diária de diazepam, e declínio lento (meia-vida de cerca de 3 dias) após a suspensão da administração do diazepam. (Dados retirados de Kaplan SA et al. 1973 J Pharmacol Sci 62, 1789.)

▼ A idade avançada afeta mais a taxa das reações oxidativas do que a das reações de conjugação. Assim, os efeitos dos benzodiazepínicos de ação de longa duração tendem a aumentar com a idade e é frequente a sonolência e a confusão se instalarem de forma

insidiosa por esta razão.⁵

⁵Aos 91 anos a avó de um dos autores estava ficando progressivamente esquecida, tendo tomado nitrazepam para a insônia de forma regular durante anos. Para vergonha do autor, foi preciso um clínico geral para diagnosticar o problema. A suspensão da prescrição do nitrazepam resultou em uma melhora drástica.

Efeitos indesejados

Esses podem ser divididos em:

- efeitos tóxicos que resultam da sobredosagem aguda;
- efeitos indesejáveis que ocorrem durante o uso terapêutico normal;
- tolerância e dependência.

Toxicidade aguda

Os benzodiazepínicos na sobredosagem aguda são consideravelmente menos perigosos que outros fármacos ansiolíticos/hipnóticos. Uma vez que esses agentes são muitas vezes utilizados em tentativas de suicídio, isto é uma vantagem importante. Em sobredosagem os benzodiazepínicos causam sono prolongado com depressão grave das funções respiratória e cardiovascular. No entanto, na presença de outros depressores do SNC, particularmente o álcool, os benzodiazepínicos podem causar grave depressão respiratória, inclusive com sério risco de vida. Este é um problema frequente quando ocorre uso abusivo dos benzodiazepínicos (Caps. 49 e 58). A disponibilidade de um antagonista eficaz, como flumazenil, significa que os efeitos de uma sobredosagem aguda podem ser revertidos,⁶ o que não é possível para a maior parte dos depressores do SNC.

Efeitos colaterais durante o uso terapêutico

Os principais efeitos secundários dos benzodiazepínicos são sonolência, confusão, amnésia e descoordenação, o que dificulta consideravelmente as habilidades manuais, como desempenho ao volante. Os benzodiazepínicos aumentam o efeito depressor de outros fármacos, incluindo o álcool, em uma forma mais do que aditiva. A longa e imprevisível duração de ação de muitos benzodiazepínicos é importante na sua relação com os efeitos secundários. Os fármacos de ação de longa duração, como o nitrazepam, não são mais utilizados como hipnóticos e, mesmo os compostos com ação de curta duração, como o lorazepam, podem produzir dificuldade no desempenho laboral e na capacidade de condução.

Tolerância e dependência

Tolerância (*i. e.*, o aumento gradual da dose necessária para produzir o efeito desejado) ocorre com todos os benzodiazepínicos, assim como a dependência, que é o seu principal obstáculo. Eles partilham estas propriedades com outros sedativos. A tolerância parece representar uma alteração em termos do receptor, mas o mecanismo não é bem compreendido. Pode haver perda seletiva dos receptores GABA_A da membrana contendo

a subunidade $\alpha 2$ (Jacob *et al.*, 2012).

Com relação ao receptor, o grau de tolerância é determinado pelo número de receptores ocupados (*i. e.*, a dose) e da duração de ocupação dos receptores (que pode variar de acordo com o uso terapêutico). Assim, a tolerância grave desenvolve-se quando os benzodiazepínicos são usados continuamente para tratar a epilepsia enquanto ocorre menos tolerância para o efeito indutor do sono quando o indivíduo está relativamente livre do fármaco durante o dia. Não está claro até que grau a tolerância se desenvolve para o efeito ansiolítico.

Os benzodiazepínicos produzem dependência e isso é um grande problema. Em indivíduos humanos e em pacientes, a interrupção abrupta do tratamento com benzodiazepínicos causa aumento de ansiedade *rebound* durante semanas ou meses, com tremor, tonturas, zumbidos, perda de peso e distúrbio do sono devido ao aumento do sono REM (pág. 544). É recomendado que os benzodiazepínicos sejam retirados gradualmente pela diminuição progressiva da dose. Os animais mostram apenas uma fraca tendência para autoadministrarem benzodiazepínicos. A retirada após administração crônica causa sintomas físicos como nervosismo, tremor, perda de apetite e, às vezes, convulsões.⁷ A síndrome de privação, tanto em animais quanto em seres humanos, tem início mais lento que na abstinência por opioides, provavelmente pela meia-vida plasmática longa da maior parte dos benzodiazepínicos. Com o diazepam, os sintomas de privação podem demorar 3 semanas até se tornarem aparentes. Os benzodiazepínicos de ação de curta duração causam efeitos abruptos de privação.

Os sintomas de privação físicos e psicológicos fazem com que seja difícil para os pacientes deixarem de consumir, mas o *craving* (*i. e.*, a dependência psicológica grave que ultrapassa a síndrome de abstinência física) que ocorre com muitos fármacos de uso abusivo (Cap. 49) não é um problema muito importante.

Abuso potencial

Os benzodiazepínicos são fármacos em que ocorre grande uso abusivo, muitas vezes tomados em combinação com outros fármacos opioides ou álcool. O uso ilícito mais frequente resulta do desvio dos benzodiazepínicos prescritos. Eles induzem uma sensação de calma e de reduzida ansiedade, em que usuários descrevem um estado de sonho em que eles se desligam da realidade. O risco de sobredosagem é aumentado com o uso concomitante de álcool. A tolerância e a dependência física ocorrem como descritas anteriormente.



Benzodiazepínicos

- Atuam pela ligação a um ponto regulador específico no receptor $GABA_{A\alpha}$, aumentando assim o efeito inibitório do GABA. Existem subtipos do receptor $GABA_A$ em regiões diferentes do cérebro e diferem nos seus efeitos funcionais.
 - Os benzodiazepínicos ansiolíticos são agonistas nesse ponto regulador. Outros benzodiazepínicos (p. ex., **flumazenil**) são antagonistas ou agonistas inversos fracos e previnem as ações dos benzodiazepínicos ansiolíticos.

Os agonistas inversos (não usados clinicamente) são ansiogênicos.

- Os efeitos ansiolíticos são mediados pelos receptores $GABA_A$ que contêm a subunidade α_2 , enquanto a sedação ocorre através da subunidade α_1 .
- Os benzodiazepínicos causam:
 - redução da ansiedade e da agressividade
 - sedação, levando à melhora da insônia
 - relaxamento muscular e perda da coordenação motora
 - supressão das convulsões (efeito antiepiléptico)
 - amnésia anterógrada.
- As diferenças no perfil farmacológico dos diferentes benzodiazepínicos são mínimas; o **clonazepam** parece ter uma ação mais anticonvulsivante em relação aos seus outros efeitos.
- Os benzodiazepínicos são ativos oralmente e diferem, principalmente, em relação à sua duração de ação. Os agentes de ação de curta duração (p. ex., **lorazepam** e **temazepam**, meia-vida 8-12 h) são metabolizados em compostos inativos e são usados principalmente como comprimidos para dormir. Alguns agentes de ação de longa duração (p. ex., **diazepam** e **clordiazepóxido**) são convertidos em um metabólito ativo de longa duração (**nordazepam**).
- Alguns são usados por via intravenosa, por exemplo **diazepam** no estado epiléptico, e **midazolam** na anestesia.
- O **zolpidem** é um fármaco de ação de curta duração que não é benzodiazepínico, mas age de forma semelhante e é usado como hipnótico.
- Os benzodiazepínicos são relativamente seguros na sobredosagem. As suas maiores desvantagens são a sua interação com o álcool, efeitos de “ressaca” prolongados e o desenvolvimento de tolerância e dependência física, síndrome de privação na cessação de uso.

Buspirona

A buspirona é usada para tratar os distúrbios de ansiedade generalizada. É menos eficaz no controle dos ataques de pânico ou nos estados de ansiedade graves.

A buspirona é um agonista parcial dos receptores $5-HT_{1A}$ (Cap. 15) e também se liga a receptores dopaminérgicos, mas é provável que as ações relacionadas com os receptores $5-HT$ sejam mais importantes na supressão da ansiedade, porque compostos experimentais relacionados (p. ex., ipsapirona e gepirona), que são altamente específicos para os receptores $5-HT_{1A}$, mostram atividade ansiolítica semelhante em animais experimentais. No entanto, a buspirona demora dias ou semanas para produzir efeitos nos seres humanos, o que sugere um mecanismo de ação mais complexo que a simples ativação dos receptores $5-HT_{1A}$. Os ISRSs têm também um início retardado das suas ações ansiolíticas.

Os receptores $5-HT_{1A}$ são expressos no soma e em neurônios que contêm receptores $5-HT$, onde eles atuam como autorreceptores inibitórios, assim como sendo expressos em outros tipos de neurônios (p. ex., nos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*), onde,

com outros tipos de receptores 5HT (Cap. 39), eles medeiam as ações pós-sinápticas da 5HT. Os receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos são altamente expressos nos circuitos córtico-límbicos implicados no comportamento emocional. Uma teoria de como a buspirona e os ISRSs produzem o seu efeito ansiolítico retardado é que, ao longo do tempo, eles induzem dessensibilização dos autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, resultando em um aumento da excitação serotoninérgica dos neurônios e no aumento da liberação de 5-HT. Isso também pode explicar por que, precocemente no tratamento da ansiedade, pode ocorrer agravamento por esses fármacos devido à ativação inicial dos autorreceptores 5-HT_{1A} e inibição da liberação de 5-HT. Essa teoria de dessensibilização poderia prever por que um antagonista 5-HT_{1A} que bloquearia a ação do 5-HT nos autorreceptores 5-HT_{1A} e assim aumentaria rapidamente a liberação de 5-HT, poderia ser ansiolítico sem o início de ação retardado. Foram desenvolvidos fármacos combinados antagonistas 5-HT_{1A} com propriedades dos ISRSs, mas não se mostraram eficazes nos seres humanos, porque eles bloqueiam os autorreceptores e os receptores pós-sinápticos, o último efeito contribuindo para bloquear o efeito benéfico do primeiro. Níveis elevados de 5-HT também induzem adaptações pós-sinápticas. Os receptores 5-HT₂ também foram implicados, cuja infrarregulação pode ter uma ação ansiolítica importante. Os fármacos antagonistas dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ estão sendo submetidos a ensaios clínicos para tratar a ansiedade.

A buspirona inibe a atividade dos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* (Cap. 39) e assim interfere nas reações de excitação. Tem efeitos secundários muito diferentes dos efeitos dos benzodiazepínicos. Não causa sedação nem incoordenação motora, não foram reportados efeitos de tolerância nem efeitos de privação. Os seus principais efeitos secundários são náuseas, tonturas, cefaleias e inquietação, geralmente sendo menos incômodos que os efeitos secundários dos benzodiazepínicos. A buspirona não apresenta efeito de síndrome de privação dos benzodiazepínicos, presumivelmente porque ela age através de um mecanismo diferente. Assim, ao mudar do tratamento de um benzodiazepínico para o tratamento com buspirona, a dose de benzodiazepínico tem que ser reduzida gradualmente.



Antidepressivos e agonistas 5-HT_{1A} como fármacos ansiolíticos

- Os efeitos ansiolíticos demoram dias ou semanas para se desenvolverem
 - Os antidepressivos (ISRSs, ADTs e IMAOs – Cap. 47):
 - tratamentos eficazes para o distúrbio da ansiedade generalizada, fobias, ansiedade social e distúrbio do estresse pós-traumático
 - podem também reduzir a depressão associada à ansiedade.
- A **buspirona** é um potente agonista nos receptores 5-HT_{1A}:
 - é um tratamento eficaz no distúrbio da ansiedade generalizada, mas não nas fobias
 - os efeitos secundários são menos incômodos que os benzodiazepínicos; eles

incluem tonturas, náuseas, cefaleias, mas não sedação ou perda de coordenação.

Outros fármacos potencialmente ansiolíticos

Para além dos mecanismos do GABA e da 5-HT descritos anteriormente, muitos outros transmissores e hormônios estão implicados na ansiedade e nos distúrbios do pânico, particularmente a noradrenalina, glutamato, fator liberador da corticotrofina, colecistoquinina (CCK), substância P, neuropeptídeo Y, galanina, orexinas e neuroesteroides. Os fármacos ansiolíticos focados nesses alvos estão em desenvolvimento ([Mathew et al., 2009](#)).

Um desenvolvimento recente e excitante é a descoberta de que as memórias desagradáveis negativas, subjacentes ao medo, não são necessariamente permanentes. Quando tais memórias são reativadas (recordadas) elas voltam de forma transitória para um estado lábil que pode ser destruído. Nos seres humanos, o propranolol administrado antes da reativação da memória pode apagar memórias negativas ([Lonergan et al., 2013](#)). Os antagonistas dos receptores NMDA podem ter um efeito semelhante. Dessa forma, a destruição de memórias desagradáveis pode providenciar um novo tratamento para o distúrbio do estresse pós-traumático.



Usos clínicos dos fármacos como ansiolíticos

- Os antidepressivos são agora os principais fármacos utilizados para tratar a ansiedade, especialmente quando está associada à depressão. O seu início de ação é longo (> 2 semanas).
- Os benzodiazepínicos estão atualmente limitados ao alívio agudo da ansiedade grave e incapacitante.
- A **buspirona** (agonista 5-HT_{1A}) tem um padrão diferente dos benzodiazepínicos, com efeitos adversos e muito menor potencial de abuso. O seu início de ação é longo (> 2 semanas). Está aprovada para uso durante um curto período de tempo, mas os especialistas podem usar durante meses.

Fármacos utilizados para tratar a insônia (fármacos hipnóticos)

A insônia pode ser *transitória*, em pessoas que normalmente dormem bem, mas têm que alterar turnos de trabalho ou estão com o *jet lag*, *curto período de tempo*, normalmente devido a doença ou estresse emocional, ou *crônica*, em que existe uma causa subjacente, tal como ansiedade, depressão, uso abusivo de fármacos, dor, prurido ou dispneia. Enquanto na ansiedade e na depressão a condição psiquiátrica subjacente deve ser tratada, a melhoria dos padrões do sono pode melhorar a condição subjacente. Os fármacos utilizados para tratar estas condições são:

- **Benzodiazepínicos.** Benzodiazepínicos de curta duração de ação (p. ex., lorazepam e temazepam) são utilizados para tratar a insônia porque têm pouco efeito de ressaca. O diazepam, como tem um efeito de ação mais longo, pode ser utilizado para tratar a insônia associada a ansiedade diurna.
- **Zaleplon, zolpidem e zoplicona.** Apesar de quimicamente distintos, esses hipnóticos de ação de curta duração de forma semelhante aos benzodiazepínicos. Falta-lhes apreciável atividade ansiolítica (pág. 540).
- **Clometiazol.** Atua como um modulador alostérico positivo dos receptores GABA_A atuando em um ponto diferente dos benzodiazepínicos.
- **Agonistas dos receptores da melatonina.** A **melatonina** e o **ramelteon** são agonistas nos receptores MT₁ e MT₂ (Cap. 39). Eles são eficazes em tratar a insônia nos idosos e em crianças autistas.
- **Antagonista do receptor de orexina.** **Suvorexant** está em desenvolvimento como hipnótico. É um antagonista dos receptores OX₁ e OX₂ que medeiam as ações das orexinas, transmissores peptídeos no SNC que são importantes no controle do ritmo diurno (Cap. 39). Os níveis de orexina são normalmente altos durante o dia e baixos à noite, assim o fármaco reduz o estado de vigília.
- **Anti-histamínicos**⁸ (Cap. 26; p. ex., **difenidramina** e **prometazina**) podem ser utilizados para induzir o sono. Eles são incluídos em inúmeras preparações. **Doxepina** é um antidepressivo ISRSN (Cap. 46) com propriedades antagonistas dos receptores H₁ e H₂ de histamina que podem ser usados para tratar a insônia.
- Outra miscelânea de fármacos (p. ex., **hidrato de cloral** e **meprobamato**). Eles não são mais recomendados, mas esses hábitos terapêuticos ainda permanecem e ocasionalmente ainda são utilizados. **Metaqualona**, utilizado como hipnótico e antes popular como uma droga de uso abusivo, foi colocada fora do mercado.

Indução do sono pelos benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos diminuem o tempo para adormecer e aumentam a duração total do sono, apesar de o último efeito ocorrer apenas em indivíduos que dormem menos de 6 h por noite. Com os agentes que têm uma curta duração de ação (p. ex., o zolpidem ou temazepam), um efeito de ressaca proeminente ao acordar pode ser evitado.

▼ Em termos de medidas do eletroencefalograma, diferentes níveis de sono podem ser reconhecidos. De particular importância psicológica, o sono dos movimentos rápidos dos olhos (REM), está associado aos sonhos, e o sono de ondas lentas, que corresponde ao estado do sono mais profundo quando a taxa metabólica e a secreção adrenal esteroide estão mais baixas e a secreção de hormônio de crescimento está no nível mais alto (Cap. 33). A maioria dos fármacos hipnóticos reduz a proporção do sono REM, apesar de os benzodiazepínicos o afetarem menos que os outros hipnóticos e o zolpidem, o menor de todos. A interrupção artificial do sono REM causa irritabilidade e ansiedade, mesmo que a duração total do sono não tenha sido reduzida, e a perda do sono REM, no final dessa experiência, tem um aumento *rebound*

do sono. O mesmo *rebound* do sono REM é visto no final do período de administração de benzodiazepínicos ou outros hipnóticos. A proporção do sono de ondas lentas é significativamente reduzida pelos benzodiazepínicos, apesar de a secreção de hormônio do crescimento não ser afetada.

A **Figura 44.5** mostra a melhora da pontuação subjetiva na qualidade do sono produzida por um benzodiazepínico e a diminuição *rebound* no final das 32 semanas de tratamento. É notável, que apesar da tolerância desenvolvida para os efeitos objetivos, tais como a redução da latência do sono que ocorre em poucos dias, isto não é óbvio na avaliação subjetiva.

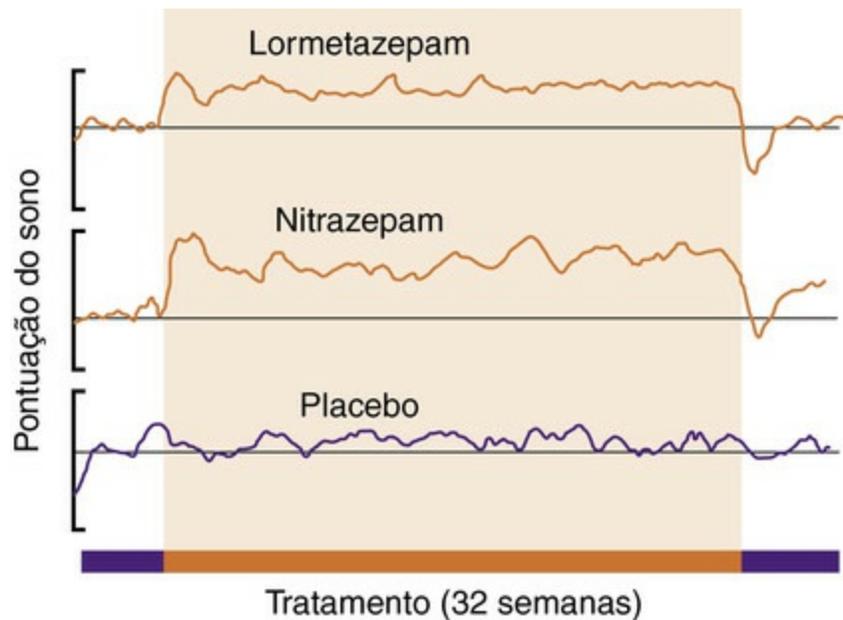


FIG. 44.5 Efeitos do tratamento prolongado com benzodiazepínicos na qualidade do sono. A um grupo de 100 indivíduos com sono pobre foram administrados, em condições duplamente cegas, lormetazepam 5 mg, nitrazepam 2 mg ou placebo, todas as noites durante 24 semanas. O período de teste foi precedido e seguido de 4 semanas com tratamento placebo. Foi pedido aos indivíduos que avaliassem, em uma escala subjetiva, a qualidade do sono em cada noite, e os resultados são expressos em uma média de 5 dias dessas pontuações. A melhora na qualidade do sono foi mantida durante o período de teste de 24 semanas e foi seguida por um agravamento do *rebound* ao final do período de teste. (De Oswald I et al. 1982 Br Med J 284, 860–864.)

No entanto, os benzodiazepínicos são apenas recomendados durante curtos períodos de tempo para tratar a insônia. A tolerância desenvolve-se depois de 1-2 semanas de uso continuado e na sua cessação ocorrem insônia *rebound* e síndrome de privação.



Fármacos hipnóticos

- Fármacos que potencializam a ação do GABA nos receptores GABA_A (p. ex., benzodiazepínicos, **zolpidem**, **zopiclone**, **zaleplon** e **clormetiazol**) são utilizados para induzir o sono.
- Fármacos com a meia-vida mais curta no organismo reduzem a incidência de ressaca

no dia seguinte.

- Os antagonistas dos receptores H_1 induzem sedação e sono.
- Fármacos com novos mecanismos de ação foram desenvolvidos, por exemplo agonistas dos receptores da melatonina e antagonistas dos receptores da orexina.



Usos clínicos dos hipnóticos (“comprimidos para dormir”)

- A causa da insônia deve ser determinada antes da administração de fármacos hipnóticos. As causas comuns incluem o álcool ou outras drogas de uso abusivo (Cap. 49) distúrbios físicos ou psiquiátricos (especialmente a depressão).
 - Os antidepressivos tricíclicos (Cap. 47) causam sonolência, por isso podem matar dois pássaros com um tiro se tomados ao deitar pelos pacientes deprimidos com perturbação do sono.
 - O tratamento ótimo para a insônia crônica passa muitas vezes pela mudança comportamental (p. ex., aumento do exercício físico, manter-se acordado durante o dia) mais do que tomar fármacos.
 - Os benzodiazepínicos devem ser usados apenas durante curtos períodos de tempo (< 4 semanas) e para a insônia grave. Eles podem ser úteis para algumas noites quando situações transitórias, admissão no hospital, *jet lag* ou procedimentos iminentes causam insônia.
 - Os fármacos usados para tratar a insônia incluem:
 - benzodiazepínicos (p. ex., **temazepam**) e fármacos relacionados (p. ex., **zolpidem**, **zopiclone**, que também atuam no receptor dos benzodiazepínicos)
 - o **hidrato de cloral** e **triclofos** que eram usados antigamente em crianças, mas raramente se justifica a sua utilização
 - anti-histamínicos sedativos (p. ex., **prometazina**), que causam sonolência (Cap. 26) são menos eficazes para tratar a insônia. Eles podem interferir no desempenho do dia seguinte.

Referências e leitura complementar

Ahboucha, S., Butterworth, R. F. Role of endogenous benzodiazepine ligands and their GABAA-associated receptors in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2005; 20:425–437.

Hoffman, E. J., Mathew, S. J. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt Sinai J. Med.* 2008; 75:248–262. (Descreve a utilidade clínica dos vários fármacos eficazes contra as diferentes formas de ansiedade)

Jacob, T. C., Michels, G., Silayeva, L., Haydonm, J., Succol, F., Moss, S. J. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABAA receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2012; 109:18595–18600. (Finalmente o mecanismo da tolerância dos benzodiazepínicos começa a ser explicado)

Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., Brunet, A. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a metaanalysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 2013; 38:222–231. (Uma metanálise de vários ensaios clínicos que examina a capacidade do propranolol destruir memórias negativas)

Mathew, S. J., Price, R. B., Charney, D. S. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2009; 148C:89–98. (Esta revisão foca-se no potencial de desenvolvimento de novos tratamentos para a ansiedade)

Ramos, A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29:493–498. (Descreve a necessidade de modelos animais para testarem os fármacos ansiolíticos)

Skolnick, P. Anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012; 33:611–620.

Tan, K. R., Rudolph, U., Lu'scher, C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci.* 2011; 34:188–197. (Não seja enganado pelo título. Esta revisão também contém informação de como as diferentes subunidades do receptor GABA_A medeiam os diferentes efeitos dos benzodiazepínicos)

¹DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais), Quinta Edição 2013. American Psychiatric Association, Washington, DC.

²Como as bebidas de “relaxamento” são classificadas como suplementos dietéticos elas não estão sujeitas aos mesmos testes de eficácia e segurança como os fármacos (editorial no *Nature Neuroscience*, 2012, vol. 15, p. 497).

³Os β-bloqueadores são algumas vezes utilizados pelos atores e músicos para reduzir os sintomas de medo do palco, mas o seu uso pelos jogadores de bilhar para minimizar o tremor foi banido, sendo considerado não profissional.

⁴Isso depende das espécies. Os gatos podem tornar-se mais excitáveis, como um colega de um dos autores descobriu por conta própria ao tentar sedar um tigre no jardim zoológico de Baltimore.

⁶Na prática, todos os pacientes podem dormir até eliminarem, porque o flumazenil tem risco de provocar convulsões; no entanto, o flumazenil pode ser usado para diagnóstico para excluir coma de outras causas.

⁷Os sintomas de privação podem ser mais graves. Um familiar de um dos autores, aconselhado a deixar de tomar benzodiazepínicos depois de 20 anos de uso, sofreu alucinações e uma vez rasgou todas as cortinas convencido de que estariam pegando fogo.

⁸Esse é um exemplo interessante de um efeito inicial indesejado – a sedação é indesejada no tratamento da febre dos fenos – subsequentemente se tornando um uso terapêutico.

Fármacos antiepilépticos

Considerações gerais

Neste capítulo, descrevemos a natureza da epilepsia, os mecanismos neurobiológicos subjacentes a ela e os modelos animais que podem ser usados para estudá-la. Prosseguiremos, então, descrevendo as várias classes de fármacos usados para tratá-la, os mecanismos pelos quais eles funcionam e suas características farmacológicas.

Os relaxantes musculares de ação central são discutidos brevemente no final do capítulo.

Introdução

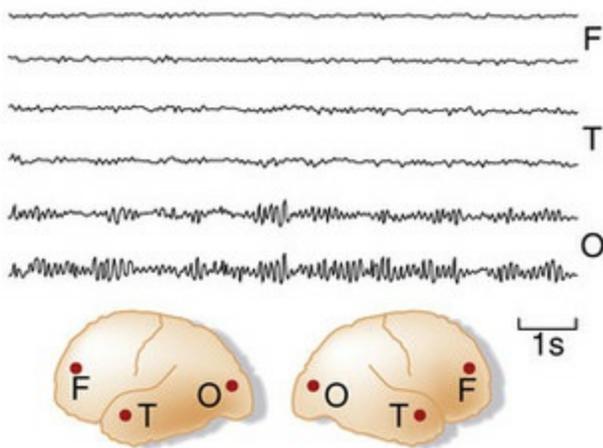
A epilepsia é uma alteração muito comum, caracterizada por convulsões, que assumem diversas formas e decorrem de despolarizações neuronais episódicas; o tipo de convulsão depende da parte do cérebro afetada. A epilepsia afeta 0,5-1% da população, isto é, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Muitas vezes, não há causa reconhecível, embora ela possa desenvolver-se depois de lesão cerebral, como trauma, acidente vascular encefálico (AVE), infecção ou crescimento tumoral, ou ainda de outros tipos de doença neurológica, incluindo várias síndromes neurológicas hereditárias. A epilepsia é tratada principalmente com fármacos, embora possa ser usada cirurgia para casos graves especiais. Os antiepilépticos atuais são eficazes para controlar as crises em cerca de 70% dos casos, mas seu uso costuma ser limitado pelos seus efeitos adversos. Além de seu uso em pacientes com epilepsia, os antiepilépticos são usados para tratar ou impedir convulsões causadas por outras doenças cerebrais, como, por exemplo, trauma (inclusive após neurocirurgia), infecção (como adjunto de terapia antimicrobiana), tumores cerebrais e AVE. Por esta razão, algumas vezes são denominados anticonvulsivantes, e não antiepilépticos. Cada vez mais fármacos antiepilépticos vêm sendo descobertos como sendo benéficos em alterações não convulsivas, como dor neuropática ([Cap. 42](#)), depressão bipolar ([Cap. 47](#)) e ansiedade ([Cap. 44](#)). Muitos novos antiepilépticos foram desenvolvidos nos últimos 20 anos ou mais, na tentativa de melhorar sua eficácia e perfil de efeitos adversos; por exemplo, modificando a sua farmacocinética. Os avanços têm sido constantes, não espetaculares, e, assim, a epilepsia continua a ser um problema difícil, embora controlar despolarizações neuronais reverberantes pareça ser situação muito mais simples que controlar aqueles aspectos da função cerebral que determinam as emoções, o humor e a função cognitiva.

Natureza da epilepsia

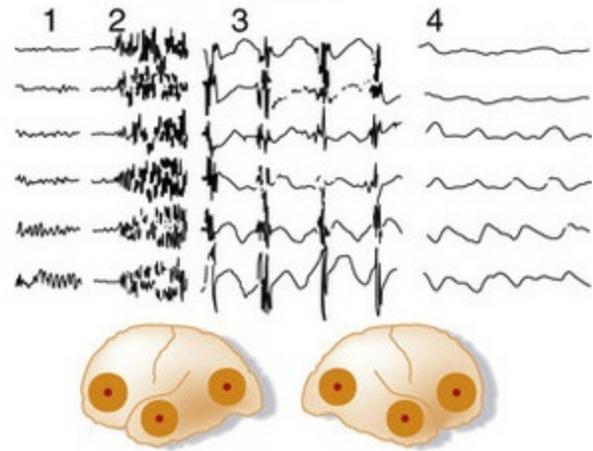
O termo “epilepsia” é utilizado para definir um grupo de alterações neurológicas nos quais ocorrem convulsões periódicas. Para informações sobre as causas responsáveis pela epilepsia e os fatores que precipitam os episódios convulsivos, [Browne & Holmes \(2008\)](#). Como explicado anteriormente, nem todas as crises envolvem convulsões. Estas estão associadas à despolarização episódica de alta frequência de impulsos por um grupo de neurônios (algumas vezes referido como *foco*) no cérebro. O que se inicia como despolarização local anômala pode propagar-se para outras áreas do cérebro. O local da despolarização primária e o grau de sua propagação determinam os sintomas que virão a ocorrer, os quais variam de um breve lapso de atenção a uma convulsão completa, com duração de alguns minutos, bem como sensações ou comportamentos estranhos. Os sintomas especiais produzidos dependem da função da região afetada no cérebro. Desse modo, o envolvimento do córtex motor causa convulsões; o envolvimento do hipotálamo causa despolarização autônoma periférica; e o envolvimento da formação reticular na parte alta do tronco encefálico leva à perda de consciência.

Atividade elétrica anômala durante e após uma convulsão pode ser detectada pelo registro eletroencefalográfico (EEG) a partir de eletrodos distribuídos sobre a superfície do couro cabeludo. Podem ser reconhecidos vários tipos de crises, com base na natureza e distribuição da despolarização anômala ([Fig. 45.1](#)). As técnicas modernas de mapeamento cerebral, como a ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, são utilizadas atualmente na rotina na avaliação de pacientes com epilepsia ([Fig. 45.2](#)), com a intenção de identificar estruturas anômalas (p. ex., lesões isquêmicas, tumores; [Deblaere & Achten, 2008](#)).

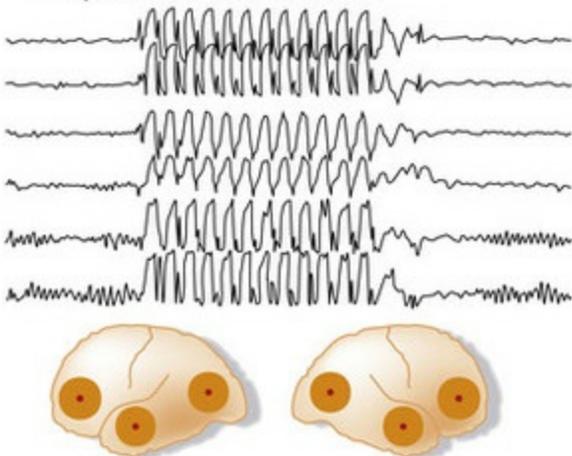
(A) Normal



**(B) Crise generalizada (grande mal)
— tipo tônico-clônica**



**(C) Crise generalizada (pequeno mal)
— tipo crise de ausência**



(D) Crise parcial

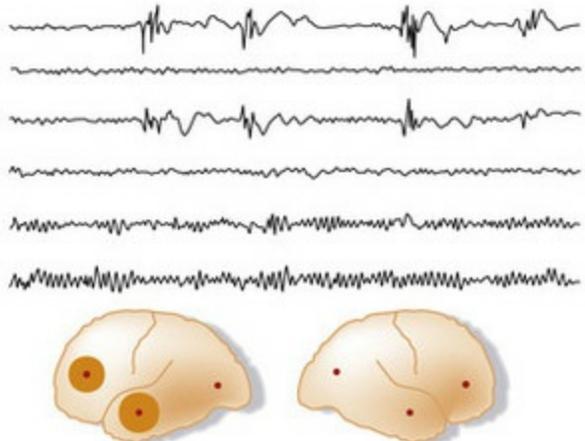


FIG. 45.1 Registros eletroencefalográficos (EEG) na epilepsia.

[A] EEG normal registrado de pontos frontais (F), temporais (T) e occipitais (O) em ambos os lados, conforme mostrado nos diagramas em detalhe. O ritmo α (10/s) pode ser visto na região occipital. [B] Partes de EEG registrado durante uma crise tônico-clônica generalizada (grande mal): 1, registro normal; 2, início da fase tônica; 3, fase clônica; 4, coma pós-convulsivo. [C] Crise de ausência generalizada (pequeno mal), mostrando episódio breve e súbito de despolarização de "pico e onda" a 3/s. [D] Crise parcial com despolarizações anormais síncronas nas regiões frontal e temporal esquerdas. (De Eliasson SG et al. 1978 *Neurological Pathophysiology*, 2nd edn. Oxford University Press, New York.)

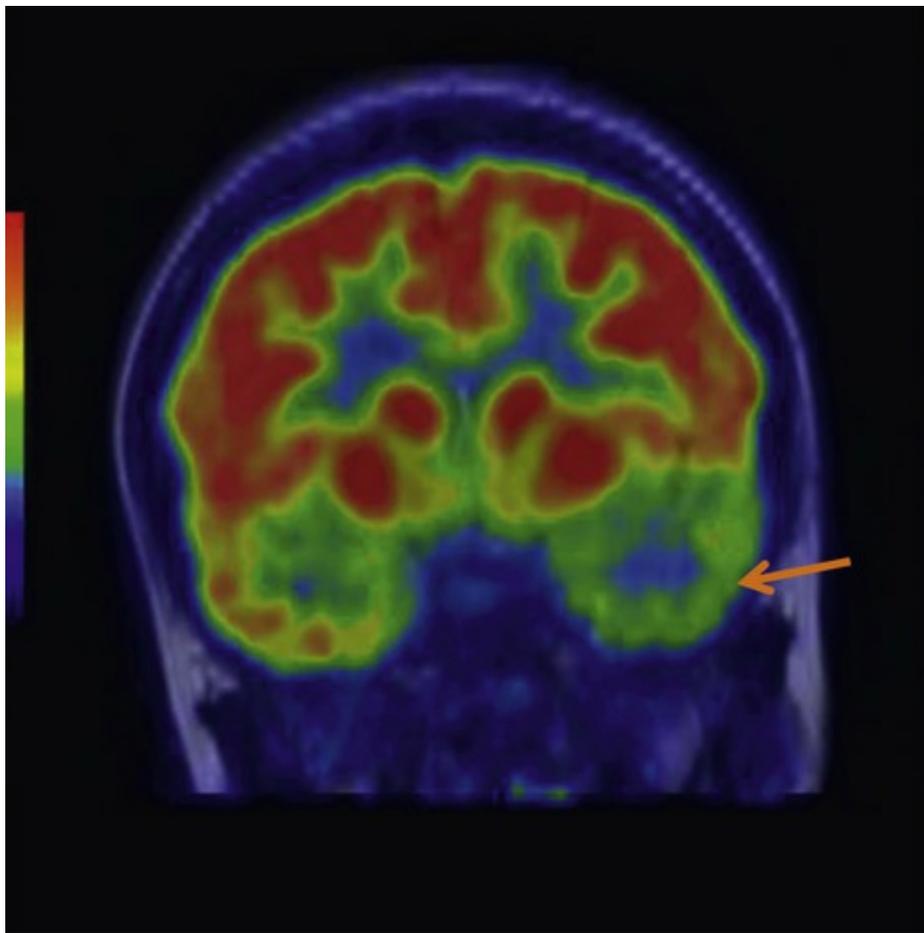


FIG. 45.2 Imagem da tomografia de emissão de pósitrons (PET) usando $[^{18}\text{F}]$ -fluoro-2-deoxiglicose (FDG) do cérebro de um paciente do sexo feminino que sofre de epilepsia do lobo temporal.

A área interictal do hipometabolismo no lobo temporal esquerdo (indicado pela seta) é sugestiva do local do foco epiléptico. (Imagem gentilmente cedida pelo Prof. John Duncan e Prof. Peter Eil, UCL Institute of Neurology, London.)

Tipos de epilepsia

A classificação clínica da epilepsia é feita com base nas características da crise convulsiva, em vez de se somente utilizar a causa da patologia. Existem duas grandes categorias de crises: *crises parciais* (localizadas em uma parte do cérebro) e *crises generalizadas* (envolvendo todo o cérebro).

Crises parciais

As convulsões parciais são aquelas em que a despolarização inicia-se localmente e costuma permanecer assim. Os sintomas dependem da região ou regiões cerebrais envolvidas e incluem contrações musculares involuntárias, experiências sensitivas anômalas ou despolarização autonômica, ou efeitos sobre o humor e o comportamento, muitas vezes denominados *epilepsia psicomotora* – que podem surgir a partir de um foco em um lobo temporal. A despolarização detectada pelo EEG deste tipo de epilepsia usualmente está confinada a um hemisfério (Fig. 45.1D). As crises parciais podem ser atribuídas a lesões cerebrais focais, e sua incidência aumenta com a idade. Nas crises parciais complexas, a perda de consciência pode ocorrer desde o início, ou um pouco

mais tarde, quando a despolarização tiver se espalhado de seu local de origem para as regiões da formação reticular do tronco encefálico. Em alguns indivíduos, uma crise parcial pode, durante a convulsão, generalizar-se quando a atividade neuronal anormal espalha-se por todo o cérebro.

Um foco epiléptico no córtex motor resulta em convulsões, algumas vezes chamadas de *epilepsia jacksoniana*,¹ que consistem em abalos repetitivos de um determinado grupo muscular, iniciando-se em um lado do corpo, muitas vezes no polegar, hálux ou ângulo da boca, e propagando-se para envolver grande parte do corpo por cerca de 2 minutos antes de encerrar-se. O paciente perde o controle voluntário das partes do corpo atingidas, mas não perde necessariamente a consciência. Na *epilepsia psicomotora*, a convulsão pode consistir em movimentos voluntários estereotipados, como movimentos de esfregar ou alisar, ou mesmo comportamentos muito mais complexos, como vestir-se, caminhar ou pentear os cabelos. A convulsão, geralmente, dura poucos minutos, depois da qual o paciente se recupera sem lembrar-se do evento. O comportamento durante a convulsão pode ser bizarro e acompanhado por forte resposta emocional.

Crises generalizadas

As crises generalizadas envolvem o cérebro inteiro, inclusive o sistema reticular, produzindo atividade elétrica anômala em ambos os hemisférios. A perda de consciência imediata é característica das convulsões generalizadas. Existem muitos tipos de crise generalizada – duas categorias importantes são as *tônico-clônicas* (antigamente denominadas “grande mal”, Fig. 45.1B) e as *crises de ausência* (“pequeno mal”, Fig. 45.1C); outras incluem convulsões mioclônicas, tônicas, atônicas e clônicas.

A *convulsão tônico-clônica* consiste em forte contração inicial da musculatura como um todo, causando espasmo extensor rígido e até grito involuntário. A respiração cessa e costumam ocorrer defecação, micção e salivação. Esta fase tônica dura cerca de 1 minuto, durante o qual a face se apresenta congesta e pode tornar-se cianótica (importante distinção clínica da síncope, alteração principal da qual as crises epilépticas precisam ser distinguidas, em que a face fica pálida acinzentada), e é seguida por uma série de violentos abalos sincronizados, que, gradualmente, em 2-4 minutos, vão desaparecendo. O paciente fica inconsciente por alguns minutos mais e depois, lentamente, recupera-se, sentindo-se mal e confuso. Podem ocorrer traumatismos durante o episódio convulsivo. O EEG mostra atividade contínua generalizada de alta frequência na fase tônica e despolarização intermitente na fase clônica (Fig. 45-1B).

As *crises de ausência* ocorrem em crianças; são muito menos intensas, mas podem ocorrer mais frequentemente (muitas crises a cada dia) que as convulsões tônico-clônicas. O paciente subitamente cessa o que quer que esteja fazendo, algumas vezes parando de falar no meio da sentença, e olha fixamente o vazio por alguns segundos, com pouca ou nenhuma alteração motora. Os pacientes não ficam cientes do que os cerca e recuperam-se rapidamente, sem efeitos posteriores. O padrão do EEG mostra despolarização rítmica característica durante o período da crise (Fig. 45.1C). A ritmicidade parece ser causada por retroalimentação (*feedback*) oscilatória entre o córtex e o tálamo, sendo as propriedades especiais dos neurônios talâmicos dependentes dos canais de cálcio tipo T

que eles expressam (Shin, 2006). O padrão difere daquele das crises parciais, em que a despolarização assíncrona de alta frequência propaga-se de um foco local. Assim, os fármacos usados especificamente para tratar crises de ausência atuam principalmente por bloqueio dos canais de cálcio tipo T, enquanto os fármacos eficazes contra outros tipos de epilepsia atuam, principalmente, por bloqueio dos canais de sódio ou potencialização da inibição mediada pelo GABA.

Tipo particularmente grave de epilepsia, a *síndrome de Lennox-Gastaut*, ocorre em crianças e associa-se a retardo mental progressivo, possivelmente reflexo de neurodegeneração excitotóxica (Cap. 40).

Cerca de um terço dos casos de epilepsia é familiar e envolve mutações genéticas. Enquanto algumas ocorrem devido a uma única mutação, a maioria resulta de mutações poligenéticas (Pandolfo, 2011). A maioria dos genes associados a epilepsias familiares codifica canais iônicos neuronais estreitamente envolvidos no controle da geração de potenciais de ação (Cap. 4), como os canais de sódio e potássio controlados por voltagem, receptores GABA e receptores nicotínicos da acetilcolina. Alguns outros genes codificam proteínas que interagem com os canais iônicos.

O *estado de mal epiléptico* refere-se a crises contínuas ininterruptas, exigindo tratamento clínico de emergência.

Mecanismos neurais e modelos animais de epilepsia

▼ A anormalidade neuronal subjacente na epilepsia é mal compreendida. Em geral, a excitação naturalmente tenderá a propagar-se por toda a rede de neurônios interconectados, mas é normalmente impedida de fazê-lo por mecanismos inibitórios. Desse modo, pode originar-se a *epileptogênese* se a transmissão excitatória for facilitada ou se a transmissão inibitória for reduzida (exemplificada pelo antagonista do receptor GABA_A causando convulsões; Cap. 38). Sob certos aspectos, a epileptogênese assemelha-se à potencialização de longo prazo (Cap. 38), e podem estar envolvidos tipos semelhantes de plasticidade sináptica dependente do uso. Os neurônios, dos quais se origina a descarga epiléptica, demonstram um tipo incomum de comportamento elétrico denominado desvio despolarizante paroxístico (DPP), durante o qual o potencial de membrana subitamente diminuiu cerca de 30 mV e permanece despolarizado por até alguns segundos, antes de regressar ao normal. Uma salva de potenciais de ação acompanha frequentemente essa despolarização (Fig. 45.3). Esse evento, provavelmente, resulta de uma ação anormalmente prolongada e exagerada de uma transmissão excitatória. A ativação dos receptores NMDA (Cap. 38) produz respostas despolarizantes em “forma de platô” muito semelhantes à DPP. Também é sabido que a atividade convulsiva repetida pode levar à degeneração neuronal, possivelmente devido a excitotoxicidade (Cap. 40).

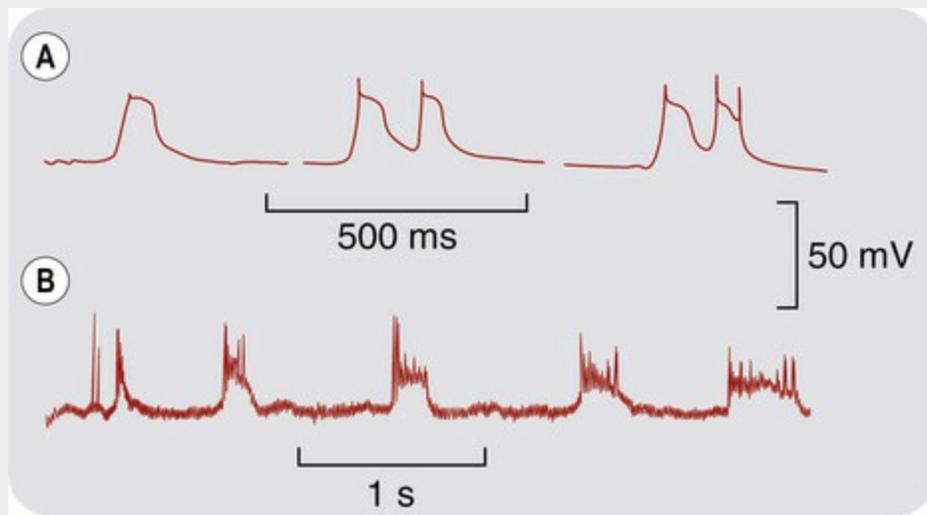


FIG. 45.3 “Desvio despolarizante paroxístico” (DDP) comparado à ativação experimental dos receptores de glutamato do tipo NMDA.

[A] DDP registrado com microeletrodo intracelular de neurônios corticais de gatos anestesiados. A atividade convulsivante foi induzida por aplicação tópica de penicilina. [B] Registro intracelular do núcleo caudado de gato anestesiado. O análogo do glutamato NMDA foi aplicado por iontoforese através de uma micropipeta próxima. Observe as ondas periódicas de despolarização associadas a uma salva de potenciais de ação, o que se assemelha muito ao DDP. (Painel [A] de Matsumoto H, Marsan CA 1964 Exp Neurol 9, 286; painel [B] de Herrling PL et al. 1983 J Physiol 339, 207.)

Como os estudos detalhados são difíceis de serem executados em pacientes epiléticos, foram investigados muitos modelos animais de epilepsia (Bialer & White, 2010). Para várias cepas de camundongos transgênicos têm sido relatados desenvolvimento de crises espontâneas. Neste grupo incluem-se cepas com mutações *nocaut* de vários canais iônicos, receptores e outras proteínas sinápticas. A aplicação local de cristais de penicilina resulta em crises focais, provavelmente por interferência na transmissão sináptica inibitória. São frequentemente utilizados fármacos convulsivantes (p. ex., **pentilenotetrazol** [PTZ]), bem como crises provocadas por estimulação elétrica de todo o cérebro. Fármacos que inibem as convulsões induzidas pelo PTZ e aumentem o limiar da produção de crises induzidas eletricamente, em geral, são efetivos nas crises de ausência, enquanto aqueles que reduzem a duração e progressão das convulsões induzidas eletricamente são efetivos nos tipos focais de epilepsia, como as crises tônico-clônicas. No *modelo do cainato*, uma injeção única de ácido cáinico, um agonista dos receptores do glutamato, no núcleo amigdalóide de um rato, pode produzir crises espontâneas, 2-4 semanas mais tarde, que continuam indefinidamente. Acredita-se que isso seja o resultado do dano excitotóxico nos neurônios inibitórios.

No *modelo de Kindling*, breves estímulos elétricos de baixa intensidade em certas regiões do sistema límbico como as amígdalas, normalmente não produzem resposta convulsiva, mas se repetidos diariamente durante vários dias, a resposta aumenta gradualmente até que níveis baixos de estimulação provoquem crises completas e, eventualmente, as crises começarão a ocorrer espontaneamente. Esse estado excitado pode persistir indefinidamente, sendo prevenido pela ação dos antagonistas dos receptores NMDA ou pela eliminação do receptor de neurotrofinas, TrKb.

Nas epilepsias focais humanas, a remoção cirúrgica de uma região do córtex

danificada pode falhar em curar essa condição, como se a descarga anômala da região da lesão primária tivesse, de alguma forma, produzido hiperexcitabilidade secundária em outra parte do cérebro. Além disso, após lesão grave da cabeça, o tratamento profilático com fármacos antiepilépticos reduz a incidência de epilepsia pós-traumática, o que sugere que um fenômeno similar ao da excitação pode estar subjacente a esta forma de epilepsia.



Natureza da epilepsia

- A epilepsia afeta cerca de 0,5% da população.
- O evento característico é a crise em si que pode associar-se a convulsões, mas muitas vezes assume outras formas.
- A crise é causada por uma despolarização assíncrona com alta frequência de um grupo de neurônios, iniciando-se localmente e propagando-se em extensão variável, afetando outras partes do cérebro. Nas crises de ausência, a despolarização é regular e oscilatória.
- As crises parciais afetam regiões cerebrais localizadas, e a crise generalizada pode envolver principalmente fenômenos motores, sensitivos ou comportamentais. Ocorre perda da consciência quando a formação reticular está envolvida.
- As crises generalizadas afetam o cérebro inteiro. As duas formas comuns de epilepsia são a crise tônico-clônica e a de ausência. O estado de mal epiléptico é uma afecção que coloca a vida em risco e na qual a atividade epiléptica é ininterrupta.
- As crises parciais podem secundariamente tornar-se generalizadas se a localização da atividade neuronal anormal se espalhar por todo o cérebro.
- Foram elaborados muitos modelos com animais, incluindo crises generalizadas induzidas elétrica e quimicamente, produção de lesão química local e excitação extensa. Eles oferecem boa previsão dos efeitos dos antiepilépticos no homem.
- A base neuroquímica da despolarização anômala não está bem compreendida. Pode associar-se a aumento da transmissão de aminoácidos excitatórios, comprometimento da transmissão inibitória ou propriedades elétricas anômalas das células afetadas. Foram identificados vários genes de suscetibilidade, principalmente codificando os canais iônicos neuronais.
- A despolarização epiléptica repetida pode causar morte neuronal (excitotoxicidade).
- A terapia medicamentosa atual é eficaz em 70-80% dos pacientes.

Fármacos antiepilépticos

Os fármacos antiepilépticos (às vezes conhecidos como *anticonvulsivantes*) são usados para tratar a epilepsia, bem como alterações convulsivas não epileptiformes.

Com a otimização da terapia com fármacos, a epilepsia é completamente controlada em aproximadamente 75% dos pacientes, porém cerca de 10% (50.000 na Inglaterra) continuam a ter crises com intervalos de 1 mês ou menos, o que interrompe gravemente sua vida e trabalho. Portanto, há necessidade de melhorar a eficácia terapêutica.

Os pacientes com epilepsia geralmente precisam usar medicamentos continuamente por muitos anos e, portanto, é particularmente importante que evitemos os efeitos adversos. Contudo, alguns fármacos com efeitos adversos consideráveis ainda são amplamente usados, embora não sejam fármacos de escolha para pacientes recém-diagnosticados.² Há a necessidade de fármacos mais específicos e eficazes, e vários fármacos novos foram recém-introduzidos para uso clínico ou encontram-se no estágio final dos testes clínicos. Os fármacos antiepilépticos estabelecidos há muito tempo encontram-se listados na [Tabela 45.1](#). Novos fármacos ([Tabela 45.2](#)) com mecanismos de ação semelhantes aos fármacos mais antigos, ou com novos mecanismos de ação, podem oferecer vantagens em termos de eficácia nas epilepsias resistentes a medicamentos, melhores perfis de farmacocinética, melhor tolerabilidade, baixo potencial de interação com outros fármacos ([Cap. 57](#)) e menos efeitos adversos. O uso apropriado dos fármacos, desse grande cardápio disponível, depende de muitos fatores clínicos ([Macleod & Appleton, 2007; Azar & About-Khalil, 2008](#)).

Tabela 45.1

Propriedades dos fármacos antiepilépticos estabelecidos há muito tempo

Fármaco	Local de ação				Usos principais	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Farmacociné
	Canal de sódio	Receptor GABA _A	Canal de cálcio	Outro			
Carbamazepina ^a	+				Todos os tipos, exceto crises de ausência Especialmente epilepsia do lobo temporal Também usada em neuralgia do trigêmeo Antiepiléptico mais amplamente usado	Sedação, ataxia, visão embaçada, retenção hídrica, reações de hipersensibilidade, leucopenia, insuficiência hepática (raras)	Meia-vida de 7 h (mais longa em recém-nascidos) Forte indução de enzimas microsossomais, portanto de interação com outros medicamentos
Fenitoína	+				Todos os tipos, exceto crises de ausência	Ataxia, vertigem, hipertrofia gengival, hirsutismo, anemia megaloblástica, malformação fetal, reações de	Meia-vida de 7 h Cinética não linear, portanto de interação com outros medicamentos Costumam ser necessários níveis terapêuticos

						hipersensibilidade	monitora plasmática
Valproato ^b	+	?+	+	Inibição da GABA transaminase	Maioria dos tipos, inclusive crises de ausência	Em geral, menos que com outros fármacos Náuseas, perda de cabelos, ganho de peso, malformações fetais	Meia-vida de horas
Etossuximida ^c			+		Crises de ausência Pode exacerbar crises tônico-clônicas	Náuseas, anorexia, alterações do humor, cefaleia	Meia-vida plasmática (~ 60 h)
Fenobarbital ^d	?+	+			Todos os tipos, exceto crises de ausência	Sedação, depressão	Meia-vida plasmática longa (> 24 h) Forte indução de enzimas hepáticas, portanto de interação medicamentosa (p. ex., com fenitoína)
Benzodiazepínicos (p. ex., clonazepam, clobazam, lorazepam, diazepam)		+			Lorazepam é usado intravenosamente para controlar estado de mal epilético	Sedação Síndrome de abstinência (Cap. 44)	Capítulo 44

^aOxcarbazepina, recém-introduzida, é semelhante; alega-se que tem menos efeitos adversos.

^bValproato é eficaz tanto contra crises parciais quanto generalizadas, incluindo crises de ausência.

^cTrimetadiona é semelhante à etossuximida, pois atua seletivamente em crises de ausência, mas apresenta maior toxicidade (especialmente o risco de reações de hipersensibilidade intensas e teratogenicidade).

^dPrimidona é farmacologicamente semelhante ao fenobarbital e é convertida em fenobarbital no organismo. Não tem vantagens claras e é mais passível de produzir reações de hipersensibilidade e, portanto, é usada raramente atualmente.

Tabela 45.2

Propriedades dos novos fármacos antiepiléticos

Fármaco	Local de ação				Usos principais	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Farmacocinética
	Canal de sódio	Receptor GABA _A	Canal de cálcio	Outro			
Vigabatrina				Inibição da GABA transaminase	Todos os tipos Parece ser eficaz em pacientes resistentes a outros fármacos	Sedação, alterações comportamentais e do humor (ocasionalmente psicose)	Meia-vida plasmática curta, mas inibição enzimática

						Falhas no campo visual	prolongada
Lamotrigina	+		?+	Inibe liberação de glutamato	Todos os tipos	Tontura, sedação, erupções cutâneas	Meia-vida plasmática de 24-36 h
Gabapentina, pregabalina			+		Crises parciais	Poucos efeitos adversos, principalmente sedação	Meia-vida plasmática de 6-9 h
Felbamato	+	+	?+	Bloqueio do receptor NMDA?	Usado geralmente para casos graves (síndrome de Lennox-Gastaut) em razão do risco de reação adversa	Poucos efeitos adversos agudos, mas pode causar anemia aplástica e lesão hepática (rara, mas grave)	Meia-vida plasmática ~20 h Eliminado em forma inalterada
Tiagabina				Inibe captação de GABA	Crises parciais	Sedação Tontura Sensação de leveza	Meia-vida plasmática ~7 h Metabolismo hepático
Topiramato	+	?+	?+	Bloqueador do receptor AMPA	Crises parciais e generalizadas tônico-clônicas Síndrome Lennox-Gastaut	Sedação Menos interações farmacocinéticas que a fenitoína Malformação fetal	Meia-vida plasmática ~20 h Eliminado em forma inalterada
Levetiracetam				Liga-se à proteína SV2A	Crises parciais e tônico-clônicas generalizadas	Sedação (discreta)	Meia-vida plasmática ~7 h Eliminado em forma inalterada
Zonisamida	+	?+	+		Crises parciais	Sedação (discreta) Supressão do apetite, e perda de peso	Meia-vida plasmática ~70 h
Rufinamida	+			Inibe recaptura de GABA?+	Crises parciais	Cefaleia, tontura, fadiga	Meia-vida plasmática 6-10 h
Lacosamida	+				Crises parciais	Náuseas, vômitos, vertigens, distúrbios visuais, coordenação comprometida, mudanças do humor	Meia-vida plasmática 13 h
Retigabina				Ativação dos canais de potássio (KCNQ2) K _v 7.2	Crises parciais	Prolongamento do intervalo QT, ganho de peso	Meia-vida plasmática 6-11 h

Perampanel				Antagonista AMPA não competitivo	Crises parciais	Vertigens, ganho de peso, sedação, coordenação comprometida, alterações do humor e do comportamento	Meia-vida plasmática 70-100 h
------------	--	--	--	----------------------------------	-----------------	---	-------------------------------

SV2A, do inglês “*synaptic vesicle protein 2A*”, proteína da vesícula sináptica 2A.

Mecanismo de ação

Os fármacos antiepilépticos têm como objetivo inibir a despolarização neuronal anômala, em vez de corrigir a causa do fenômeno. Três mecanismos de ação principais parecem ser importantes:

1. Potencialização da ação do GABA.
2. Inibição da função dos canais de sódio.
3. Inibição da função dos canais de cálcio.

Mais recentemente foram desenvolvidos novos fármacos, com novos mecanismos de ação.

Os fármacos antiepilépticos podem exercer mais de uma ação benéfica, os principais exemplos sendo o **valproato** e o **topiramato** (Tabela 45.1). A importância relativa e a de cada uma dessas ações para o efeito terapêutico ainda são incertas.

Como com os fármacos usados para tratar arritmias cardíacas (Cap. 21), o intuito é impedir a despolarização paroxística sem afetar a transmissão normal. Está claro que propriedades como dependência do uso e dependência da voltagem dos bloqueadores de canais (Cap. 4) são importantes para obter essa seletividade, mas nossos conhecimentos continuam fragmentários.

Potencialização da ação do GABA

Vários antiepilépticos (p. ex., **fenobarbital** e **benzodiazepínicos**) potencializam a ativação dos receptores GABA_A, assim facilitando a abertura dos canais de cloreto mediados pelo GABA (Caps. 3 e 44).³ A **vigabatrina** atua inibindo irreversivelmente a enzima GABA transaminase, responsável pela inativação do GABA (Cap. 38), nos astrócitos e terminais nervosos GABAérgicos. A tiagabina é um inibidor equipotente de transportadores GAT1, neuronais e gliais, do GABA, inibindo assim a remoção do GABA das sinapses. Potencializa a concentração extracelular do GABA, conforme demonstrado em experimentos de microdiálise, potencializando e prolongando ainda as respostas sinápticas mediadas pelo GABA, no cérebro.

Inibição da função dos canais de sódio

Muitos fármacos antiepilépticos (p. ex., **carbamazepina**, **fenitoína** e **lamotrigina**; Tabelas 45.1 e 45.2) afetam a excitabilidade da membrana por ação sobre os canais de sódio dependentes de voltagem (Caps. 4 e 43), que possuem a corrente de entrada necessária para a geração de um potencial de ação. Sua ação bloqueadora mostra a propriedade de

dependência do uso; em outras palavras, bloqueiam, preferencialmente, a excitação das células que estão disparando repetitivamente, e quanto mais alta a frequência dos disparos, maior o bloqueio produzido. Esta característica, relevante para a capacidade dos fármacos de bloquearem a despolarização de alta frequência que ocorre na crise epiléptica, sem interferir indevidamente nos disparos de baixa frequência dos neurônios no estado normal, origina-se da capacidade dos fármacos bloqueadores de discriminarem canais de sódio em seus estados de repouso, aberto e inativado (Caps. 4 e 43). A despolarização de um neurônio (como ocorre no DDP descrito anteriormente) aumenta a proporção de canais de sódio no estado inativado. Os antiepiléticos ligam-se preferencialmente aos canais neste estado, impedindo-os de retornar ao estado de repouso e, desse modo, reduzindo o número de canais funcionais disponíveis para gerar potenciais de ação. A **lacosamida** potencializa a inativação dos canais de sódio, mas ao contrário de outros fármacos antiepiléticos, parece afetar os processos de inativação lentos em vez dos rápidos.

Inibição dos canais de cálcio

Todos os fármacos que são usados para tratar crises de ausência (p. ex., **etossuximida** e **valproato**) parecem compartilhar a capacidade de bloquear os canais de cálcio ativados por baixa voltagem do tipo T. A atividade do canal do tipo T é importante para a determinação da despolarização rítmica dos neurônios do tálamo associados às crises de ausência (Khosravani *et al.*, 2004).

A **gabapentina**, embora desenhada como um simples análogo de GABA, que seria suficientemente lipossolúvel para penetrar a barreira hematoencefálica, deve seu efeito antiepilético principalmente à ação sobre os canais de cálcio do tipo P/Q. Ao ligar-se a uma subunidade em particular do canal ($\alpha_2\delta_1$), a gabapentina e a **pregalabina** (um análogo relacionado) reduzem o tráfego para a membrana plasmática dos canais de cálcio que contém esse subunidade, reduzindo, dessa forma, a entrada de cálcio nos terminais nervosos e reduzindo a liberação de diferentes neurotransmissores e moduladores.

Outros mecanismos

Muitos dos novos fármacos antiepiléticos foram desenvolvidos empiricamente baseando-se na atividade em modelos animais. Seu mecanismo de ação em nível celular ainda não é totalmente compreendido.

Acredita-se que o **levetiracetam** interfira na liberação do neurotransmissor, através da ligação à proteína da vesícula sináptica 2A (SV2A – do inglês “*synaptic vesicle protein 2A*”) envolvida no acoplamento e fusão da vesícula sináptica. O **brivaracetam**, um potencial agente antiepilético relacionado, também se liga à SV2A com uma afinidade dez vezes superior: têm sido observados resultados positivos em ensaios clínicos.

Enquanto um fármaco pode parecer trabalhar através de um dos principais mecanismos descritos anteriormente, a avaliação detalhada geralmente revela outras ações que também podem ser terapêuticamente relevantes. Por exemplo, a **fenitoína** tem sido estudada com grandes detalhes. Não somente causa bloqueio dependente do uso

nos canais de sódio (pág. 550), mas também afeta outros aspectos da função de membrana, incluindo os canais de cálcio e a potencialização pós-tetânica, bem como a fosforilação das proteínas intracelulares por quinases ativadas pela calmodulina, o que também poderia interferir na excitabilidade da membrana e na função sináptica.

O antagonismo em receptores de aminoácidos excitatórios ionotrópicos tem sido um foco principal na pesquisa de novos fármacos antiepilépticos. Apesar de demonstrarem eficácia nos modelos animais, em geral não se demonstraram úteis na clínica, porque a margem entre o efeito anticonvulsivo desejado e os efeitos adversos inaceitáveis, como a perda da coordenação motora, era muito estreita. No entanto, o **perampanel**, um antagonista não competitivo dos receptores AMPA, foi recentemente aprovado como tratamento adjuvante para as crises parciais.

A excitabilidade das membranas neuronais é controlada pela atividade dos canais de potássio. O aumento da condução do potássio hiperpolariza os neurônios, tornando-os menos excitáveis. Um novo fármaco antiepiléptico, **retigabina**, licenciado para o tratamento das crises focais, ativa a “corrente M” através dos canais contendo a subunidade $K_v7.2$, e é utilizado nos casos refratários.



Mecanismo de ação dos antiepilépticos

- Acredita-se que os principais antiepilépticos atuem principalmente por três mecanismos:
 - reduzindo a excitabilidade elétrica das membranas celulares, principalmente através do bloqueio uso-dependente dos canais de sódio
 - potencializando a inibição sináptica mediada pelo GABA; isso pode ser obtido por potencialização da ação pós-sináptica do GABA, por inibição da GABA transaminase ou pela inibição da captura de GABA nos neurônios e células gliais
 - inibindo os canais de cálcio do tipo T (importantes no controle das crises de ausência).
- Fármacos mais recentes atuam por outros mecanismos, alguns ainda não elucidados.

Carbamazepina

A carbamazepina, um dos antiepilépticos mais amplamente usados, é quimicamente relacionada com os fármacos antidepressivos tricíclicos (Cap. 47), e foi verificado, em um teste de triagem, que inibe crises eletricamente provocadas em camundongos. Farmacológica e clinicamente, suas ações assemelham-se às da fenitoína, embora pareça ser particularmente eficaz no tratamento de crises parciais complexas (p. ex., epilepsia psicomotora). Também é usada para tratar outras afecções, como dor neuropática (Cap. 42) e doença maníaco-depressiva (Cap. 47).

Aspectos farmacocinéticos

A carbamazepina é bem absorvida, porém de maneira lenta, após a administração oral. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 30 horas, quando dada em dose única, mas é forte agente indutor de enzimas hepáticas, e a meia-vida plasmática se abrevia para cerca de 15

horas quando é dada repetidamente. Alguns de seus metabólitos apresentam propriedades antiepiléticas. Usa-se uma preparação de liberação lenta para pacientes que apresentam efeitos adversos transitórios coincidindo com picos de concentração plasmática após doses orais.

Efeitos adversos

A carbamazepina produz vários efeitos adversos que variam de sonolência, tontura e ataxia a alterações mentais e motoras mais graves.⁴ Também pode causar retenção hídrica (e, por isso, hiponatremia; [Cap. 29](#)) e vários efeitos adversos gastrointestinais e cardiovasculares. A incidência e a intensidade desses efeitos são relativamente baixas, em comparação com outros fármacos. O tratamento, geralmente, é iniciado com baixa dose, elevada gradualmente para evitar toxicidade relacionada com a dose. Pode ocorrer depressão intensa da medula óssea, causando neutropenia, e outras formas graves de reação de hipersensibilidade, especialmente em pessoas de origem asiática ([Cap. 11](#)).

A carbamazepina é poderoso indutor de enzimas microssômicas hepáticas e, desse modo, acelera o metabolismo de muitos outros fármacos, como a fenitoína, contraceptivos orais, varfarina e corticosteroides, bem como dela própria. Ao iniciar o tratamento, aplica-se o oposto da estratégia de “dose de ataque”: doses baixas iniciais são gradualmente aumentadas uma vez que, quando no início do tratamento as enzimas metabolizadoras não estão induzidas, mesmo as doses baixas podem causar efeitos adversos (particularmente ataxia); à medida que ocorre a indução enzimática, são necessárias doses mais elevadas para manter as concentrações plasmáticas terapêuticas. Em geral, não é aconselhável combiná-la com outros fármacos antiepiléticos, e a interação com outros fármacos (p. ex., varfarina) metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), são comuns e clinicamente importantes. A **oxcarbazepina** é um pró-fármaco metabolizado até um composto que se assemelha muito à carbamazepina, com ações semelhantes, porém menor tendência para induzir enzimas que metabolizam fármacos. Outro fármaco relacionado, a **eslicarbazepina**, encontra-se em desenvolvimento e pode também apresentar menos efeitos sobre a metabolização de enzimas.

Fenitoína

A fenitoína é o membro mais importante do grupo de compostos da hidantoína e é estruturalmente relacionada com os barbitúricos. É altamente eficaz em reduzir a intensidade e a duração de convulsões induzidas eletricamente em camundongos, embora seja ineficaz em convulsões induzidas por PTZ. Apesar de seus muitos efeitos adversos, e comportamento farmacocinético imprevisível, a fenitoína é amplamente usada, sendo eficaz em várias formas de crises parciais e generalizadas, embora não em crises de ausência, que podem até piorar.

Aspectos farmacocinéticos

A fenitoína tem certas peculiaridades farmacocinéticas que precisam ser levadas em

conta quando usada clinicamente. É bem absorvida por via oral, e cerca de 80-90% do conteúdo plasmático são ligados à albumina. Outros fármacos, como os salicilatos, a fenilbutazona e o valproato, inibem sua ligação competitivamente (Cap. 57). Isso aumenta a concentração de fenitoína livre, mas também aumenta a depuração hepática de fenitoína, podendo potencializar ou reduzir o efeito da fenitoína de modo imprevisível. A fenitoína é metabolizada pelo sistema de oxidases de função mista hepática e eliminada principalmente como glicuronídeo. Causa indução enzimática e, desse modo, aumenta a taxa de metabolismo de outros fármacos (p. ex., anticoagulantes orais). O metabolismo da própria fenitoína pode ser aumentado ou competitivamente inibido por vários outros fármacos que compartilham as mesmas enzimas hepáticas. O **fenobarbital** produz ambos os efeitos, e como a inibição competitiva é imediata, enquanto a indução leva tempo, ele inicialmente aumenta e depois reduz a atividade farmacológica da fenitoína. O **etanol** tem efeito duplo semelhante.

O metabolismo da fenitoína mostra a característica de saturação (Cap. 10), que significa que, acima da faixa de concentração plasmática terapêutica, a taxa de inativação não aumenta em proporção com a concentração plasmática. As consequências disso são as seguintes:

- a meia-vida plasmática (aproximadamente 20 horas) aumenta à medida que aumenta a dose;
- a concentração plasmática média do estado de equilíbrio, obtida quando um paciente recebe dose diária constante, varia sem proporção com a dose. A [Figura 45.4](#) mostra que, em um paciente, o aumento da dose em 50% fez com que a concentração plasmática do estado de equilíbrio aumentasse mais de 4 vezes.

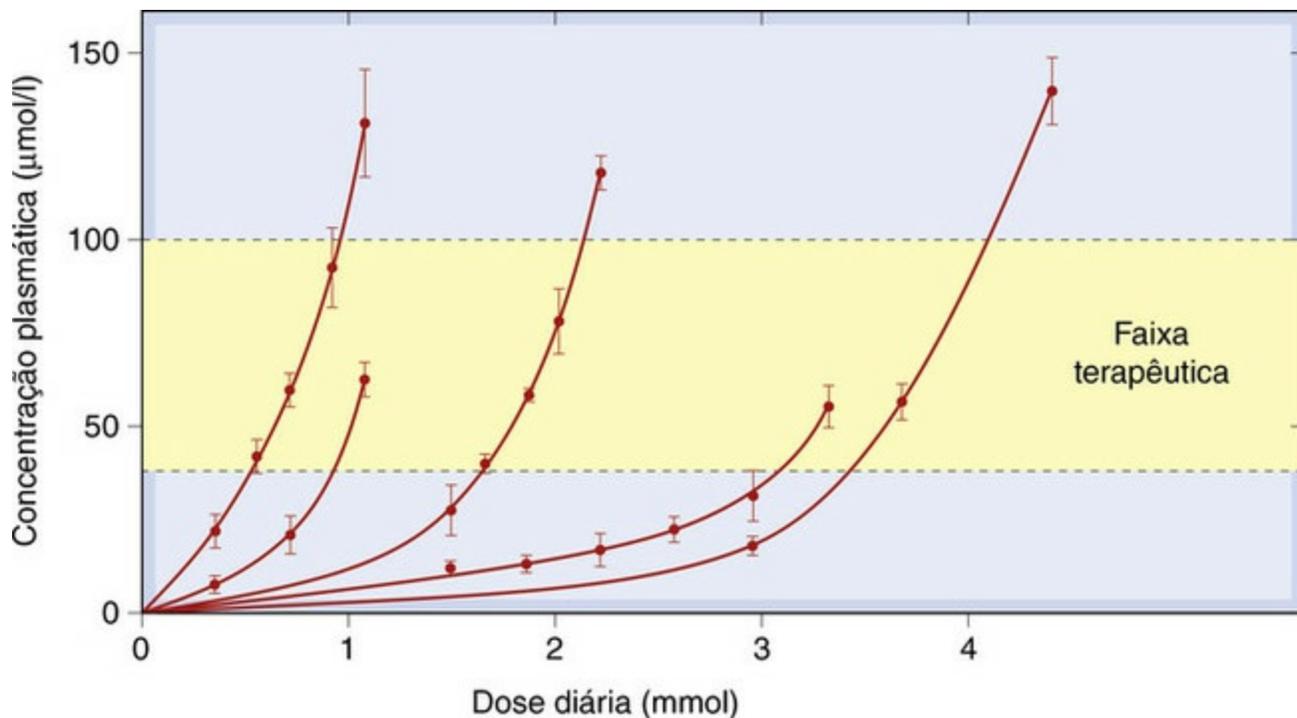


FIG. 45.4 Relação não linear entre dose diária de fenitoína e concentração plasmática no estado de equilíbrio em cinco indivíduos. Embora a faixa terapêutica seja bem ampla (40-100 $\mu\text{mol/l}$), a dose diária exigida varia grandemente entre os indivíduos, e, para qualquer indivíduo, a dose tem de ser ajustada precisamente para manter-se dentro da faixa de concentração plasmática aceitável. (Redesenhada de Richens A, Dunlop A 1975 Lancet 2, 247.)

A faixa de concentração plasmática acima da qual a fenitoína é eficaz sem causar efeitos adversos excessivos é bem estreita (aproximadamente 40-100 $\mu\text{mol/l}$). A relação muito íngreme entre a dose e a concentração plasmática e os muitos fatores interagentes significam que há considerável variação individual na concentração plasmática obtida com determinada dose. A monitoração regular da concentração plasmática tem ajudado consideravelmente a obter o efeito terapêutico ótimo. A tendência, no passado, era acrescentar mais fármacos em casos nos quais um fármaco único falhasse em oferecer o controle adequado. Agora, reconhece-se que grande parte da imprevisibilidade pode ser atribuída à variabilidade farmacocinética, e a monitoração regular da concentração plasmática tem reduzido o uso de polifarmácia.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da fenitoína começam a aparecer com concentrações plasmáticas que excedam 100 $\mu\text{mol/l}$ e podem ser graves acima de cerca de 150 $\mu\text{mol/l}$. Os efeitos adversos mais leves incluem vertigem, ataxia, cefaleia e nistagmo, mas não sedação. Em concentrações plasmáticas mais elevadas, ocorre confusão acentuada com deterioração intelectual; o aumento paradoxal da frequência das crises é uma armadilha em particular para o profissional que prescreva de maneira incauta. Esses efeitos ocorrem agudamente e são rapidamente reversíveis. É frequente a ocorrência gradual de hiperplasia das gengivas, assim como hirsutismo e feições mais grosseiras, que provavelmente resultam do aumento da secreção de andrógenos. Anemia megaloblástica, associada à alteração do metabolismo do folato, ocorre algumas vezes e pode ser corrigida administrando-se ácido fólico (Cap. 25). Reações de hipersensibilidade, principalmente erupções (*rashes*),

são bem comuns. A fenitoína também tem sido implicada como causa de aumento da incidência de malformações fetais em crianças que nasceram de mães epiléticas, particularmente a ocorrência de fenda palatina, associada à formação de metabólito epóxido. Ocorrem reações idiossincráticas intensas, incluindo hepatite, reações cutâneas e alterações linfocitárias neoplásicas, em pequena proporção de pacientes.

Valproato

O valproato é um ácido monocarboxílico simples, sem relação química com qualquer outra classe de antiepiléptico, e em 1963 descobriu-se muito acidentalmente que ele tinha propriedades anticonvulsivantes em camundongos. Inibe a maioria dos tipos de convulsões induzidas experimentalmente e é eficaz em muitos tipos de epilepsia, sendo particularmente útil em certos tipos de epilepsia infantil, nos quais sua baixa toxicidade e sua falta de ação sedativa são importantes, e em adolescentes que exibem tanto crises tônico-clônicas ou mioclônicas quanto crises de ausência, porque o valproato (diferentemente da maioria dos antiepilépticos) é eficaz sobre ambas. Como a carbamazepina, o valproato também é usado em afecções psiquiátricas, como doença depressiva bipolar (Cap. 47).

O valproato atua por vários mecanismos (Tabela 45.1), com a importância relativa de cada um ainda por ser esclarecida. Causa aumento significativo do conteúdo de GABA do cérebro e é inibidor fraco do sistema de enzimas que inativa o GABA, a saber, GABA transaminase e semialdeído succínico desidrogenase (Cap. 38), mas estudos *in vitro* sugerem que esses efeitos seriam muito discretos com a dosagem clínica. Outros inibidores mais potentes destas enzimas (p. ex., **vigabatrina**; pág. 555) também aumentam o conteúdo de GABA e têm efeito anticonvulsivante em animais experimentais. Há algumas evidências de que ele aumente a ação do GABA por ação pós-sináptica, mas não há evidências claras que afete as respostas sinápticas inibitórias. Inibe os canais de sódio, porém menos que a fenitoína, e inibe os canais de cálcio do tipo T, o que pode explicar o motivo de ser eficaz contra crises de ausência.

O valproato é bem absorvido por via oral e é eliminado principalmente como glicuronídeo na urina, sendo sua meia-vida plasmática de cerca de 15 horas.

Efeitos adversos

O valproato causa adelgaçamento e encrespamento dos cabelos em cerca de 10% dos pacientes. O efeito adverso mais grave é a hepatotoxicidade. Comumente, ocorre aumento de transaminase glutâmico-oxalacética no plasma, o que sinaliza algum grau de lesão hepática, mas são raros os casos comprovados de hepatite induzida pelo valproato. Os poucos casos de hepatite fatal em pacientes tratados com valproato podem ter sido causados por outros fatores. O valproato é um potente teratogênico (até mais do que outros anticonvulsivantes que tendem a partilhar esta farmacologia secundária) (pág. 557), causando espinha bífida e outros defeitos do tubo neural. Estão sendo desenvolvidos análogos do valproato, com efeitos adversos potencialmente reduzidos.

Etossuximida

A etossuximida é mais um fármaco desenvolvido empiricamente por modificação da estrutura do anel do ácido barbitúrico. Farmacológica e clinicamente, contudo, é diferente dos fármacos até aqui discutidos, pois é ativa em convulsões induzidas pelo PTZ em animais e em crises de ausência no homem, com pouco ou nenhum efeito sobre outros tipos de epilepsias. Suplantou a **trimetadiona**, o primeiro fármaco eficaz nas crises de ausência, mas que apresentava efeitos adversos importantes. A etossuximida é usada clinicamente por seu efeito seletivo sobre as crises de ausência.

O mecanismo de ação da etossuximida e da trimetadiona parece diferir daquele de outros antiepilépticos. O principal efeito é a inibição dos canais de cálcio tipo T, que podem desempenhar um papel na geração do ritmo de disparo nos neurônios talâmicos de retransmissão, que produzem o EEG padrão de pico e onda a 3/segundo, característico das crises de ausência.

A etossuximida é bem absorvida, sendo metabolizada e eliminada de maneira muito semelhante à do fenobarbital, e tem meia-vida plasmática de cerca de 60 horas. Seus principais efeitos adversos são náuseas e anorexia, algumas vezes letargia e tontura, e acredita-se que precipite crises tônico-clônicas em pacientes suscetíveis. Muito raramente, pode causar reações de hipersensibilidade intensas.

Fenobarbital

▼ O fenobarbital foi um dos primeiros barbitúricos a ser desenvolvido. A sua efetividade clínica assemelha-se à da fenitoína; ele afeta a duração e intensidade das crises artificialmente induzidas, em vez do limiar de convulsão, sendo (tal como a fenitoína) ineficaz no tratamento das crises de ausência. A **primidona**, agora raramente utilizada, atua ao ser metabolizada em fenobarbital, causando frequentemente reações de hipersensibilidade. Os usos clínicos do fenobarbital são virtualmente os mesmos que os da fenitoína, mas é raramente utilizado porque provoca sedação. A fenitoína não produz esse efeito e é por isso a opção preferida. Por muitos anos, foi amplamente utilizado em crianças, incluindo profilaxia depois de convulsões febris na infância, porém pode causar alterações no comportamento e hipercinesias. Entretanto, é amplamente utilizado na prática veterinária.

Aspectos farmacocinéticos

▼ O fenobarbital é bem absorvido, e cerca de 50% do fármaco no sangue estão ligados à albumina. É eliminado lentamente do plasma (meia-vida, 50-140 horas). Cerca de 25% são eliminados inalterados na urina. Como o fenobarbital é um ácido fraco, sua ionização e, em consequência, a eliminação renal são aumentadas se a urina for alcalinizada (Cap. 9). Os 75% restantes são metabolizados, principalmente por oxidação e conjugação pelas enzimas microssômicas hepáticas. O fenobarbital é um potente indutor das enzimas CYP hepáticas, e diminui a concentração plasmática de

vários outros fármacos (p. ex., esteroides, contraceptivos orais, varfarina, antidepressivos tricíclicos) em magnitude tal que chega a ser clinicamente importante.

Efeitos adversos

▼ O principal efeito adverso do fenobarbital é a sedação, que costuma ocorrer em concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica para controle das crises. Esse é um sério inconveniente porque o fármaco pode ter que ser usado por anos. Parece ocorrer certo grau de tolerância ao efeito sedativo, mas testes objetivos de cognição e de desempenho motor mostram comprometimento até mesmo durante o tratamento por longo tempo. Outros efeitos adversos que podem ocorrer com dosagem clínica incluem anemia megaloblástica (semelhante à causada pela fenitoína), reações leves de hipersensibilidade e osteomalacia. Como outros barbitúricos, não pode ser usado em pacientes com porfiria (Cap. 11). Na sobredosagem, o fenobarbital deprime as funções do tronco cerebral, produzindo coma e falência respiratória e circulatória, tal como todos os barbitúricos.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos podem ser utilizados para o tratamento tanto de convulsões agudas, especialmente em crianças – **diazepam**, geralmente administrado por via retal – quanto para o estado de mal epilético (afecção potencialmente fatal, na qual ocorrem crises epiléticas quase sem interrupção) para o qual agentes como o **lorazepam**, diazepam ou **clonazepam** são administrados de forma intravenosa. A vantagem no estado de mal epilético é que atua muito rapidamente, em comparação com outros antiepiléticos. Com a maioria dos benzodiazepínicos (Cap. 44), o efeito sedativo é pronunciado demais para que seja utilizado na terapia antiepilética de manutenção, e ocorre o desenvolvimento de tolerância após 1-6 meses. O **clonazepam** é único entre os benzodiazepínicos em que em adição à sua atuação sobre o receptor GABA_A, ele também inibe os canais de cálcio do tipo T. Tanto ele quanto o composto relacionado **clobazam** são considerados relativamente seletivos como antiepiléticos. A sedação é o principal efeito adverso desses compostos, e um problema adicional pode ser a síndrome de abstinência, que resulta em exacerbação das crises convulsivas se o fármaco for interrompido abruptamente.

Antiepiléticos mais modernos

Vigabatrina

A vigabatrina, o primeiro “fármaco planejado” no campo da epilepsia, é um análogo com substituição vinil do GABA que foi elaborado como inibidor irreversível da enzima GABA transaminase que metaboliza o GABA. Em estudos com animais, a vigabatrina aumenta o conteúdo de GABA do cérebro e também aumenta a liberação de GABA

provocada por estimulação, o que significa que a inibição da GABA transaminase pode aumentar o compartimento liberável de GABA e aumentar efetivamente a transmissão inibitória. No homem, a vigabatrina aumenta o conteúdo de GABA no líquido cerebrospinal. Embora sua meia-vida plasmática seja curta, produz efeito prolongado porque a enzima é bloqueada irreversivelmente, e pode ser administrada por via oral, uma vez ao dia.

Relata-se que a vigabatrina é eficaz em proporção substancial de pacientes resistentes aos fármacos clássicos. Entretanto, uma desvantagem da vigabatrina é o desenvolvimento de defeitos na visão periférica em certa proporção de pacientes na terapia de longo prazo. Contudo, o benefício da utilização desse fármaco na epilepsia refratária deve ser pesado contra o risco em potencial de desenvolvimento de problemas visuais. A vigabatrina pode causar depressão, e ocasionalmente alterações psicóticas e alucinações, em uma minoria dos pacientes.

Lamotrigina

A lamotrigina, embora sem relação química, assemelha-se à fenitoína e à carbamazepina em seus efeitos farmacológicos, mas parece que, apesar de seu mecanismo de ação semelhante, a lamotrigina tem perfil terapêutico mais amplo que os fármacos mais antigos, com eficácia significativa contra crises de ausência (também é usada para tratar alterações psiquiátricas não relacionadas). Seus principais efeitos adversos são náuseas, tontura e ataxia, além de reações de hipersensibilidade (principalmente erupções leves, mas ocasionalmente mais intensas). Sua meia-vida plasmática é de cerca de 24 horas, sem anomalias farmacocinéticas em particular, e é administrada por via oral.

Felbamato

O felbamato é um análogo de um ansiolítico obsoleto, o **meprobamato**. É ativo em muitos modelos de crises em animais e tem espectro clínico mais amplo que os antiepilépticos mais antigos, mas seu mecanismo de ação no nível celular é incerto. Seus efeitos adversos agudos são leves, principalmente náuseas, irritabilidade e insônia, mas ocasionalmente causa reações intensas, resultando em anemia aplástica ou hepatite. Por esta razão, seu uso recomendado limita-se a uma forma de epilepsia intratável (p. ex., em crianças com síndrome de Lennox-Gastaut), não responsiva a outros fármacos. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 24 horas e pode aumentar a concentração plasmática de outros antiepilépticos administrados concomitantemente. O **carisbamato**, um bloqueador de canal de sódio, é um novo fármaco, neste momento, em ensaios clínicos, que foi originalmente desenhado com a intenção de produzir um fármaco similar ao felbamato, que não causasse anemia aplástica.

Gabapentina e pregabalina

A gabapentina é eficaz nas crises parciais. Seus efeitos adversos (sonolência, cefaleias, fadiga, vertigens e ganho de peso) são menos intensos do que com muitos antiepilépticos. A absorção da gabapentina no intestino depende do sistema

transportador de aminoácidos e mostra propriedade de saturabilidade, que significa que aumentar a dose não aumenta proporcionalmente a quantidade absorvida. Isso torna a gabapentina relativamente segura e livre de efeitos adversos associados à sobredosagem. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 6 horas, exigindo posologia de 2-3 vezes ao dia. É livre de interações com outros fármacos. É usada também como analgésico para tratar dor neuropática (Cap. 42). A pregabalina, um análogo da gabapentina, é mais potente, porém, em tudo o mais, muito semelhante. Como esses fármacos são eliminados inalterados na urina, precisam ser usados com cuidado nos pacientes cuja função renal esteja comprometida.

Tiagabina

A tiagabina é um análogo do GABA, capaz de penetrar na barreira hematoencefálica. Apresenta meia-vida plasmática curta, sendo principalmente utilizada como terapêutica adjuvante nas crises parciais. Os seus principais efeitos adversos são sonolência e confusão, vertigens, fadiga, agitação e tremor.

Topiramato

O topiramato é um fármaco que aparenta fazer um pouco de tudo, bloqueando canais de sódio e potássio, potencializando a ação do GABA, bloqueando os receptores AMPA e, em boa medida, inibindo fracamente a anidrase carbônica. A sua efetividade clínica assemelha-se à da fenitoína, e alega-se que ele produza menos efeitos adversos graves, além de ser desprovido das propriedades farmacocinéticas que causam problemas com a fenitoína. Atualmente, é utilizado principalmente como terapêutica adjuvante nos casos refratários de crises parciais e generalizadas.

Levetiracetam

O levetiracetam foi desenvolvido como análogo do **piracetam**, fármaco usado para melhorar a função cognitiva e que se descobriu, por acidente, ter atividade antiepiléptica em modelos animais. Incomumente, não possui atividade em modelos convencionais como os testes do choque elétrico e do PTZ, mas é eficaz no modelo audiogênico e da excitação (pág. 548). O levetiracetam é eliminado inalterado na urina. Os efeitos adversos comuns incluem cefaleias, inflamação do nariz e garganta, sonolência, vômitos e irritabilidade. O brivaracetam e o **seletracetam** são semelhantes ao levetiracetam.

Zonisamida

A **zonisamida** é um composto sulfonamídico originalmente desenvolvido para ser antibacteriano e que mostrou, acidentalmente, ter propriedades antiepiléticas. É livre de efeitos adversos maiores, embora cause sonolência, e apresenta interação séria com outros fármacos. Tende a suprimir o apetite e causar perda de peso e, algumas vezes, é usado com esta finalidade. A zonisamida tem meia-vida plasmática longa, de 60-80 horas, sendo parcialmente eliminada inalterada e parcialmente convertida em metabólito glicuronídico. Está licenciada para uso como tratamento adjunto nas crises parciais e

generalizadas, porém deve ser eficaz como monoterapia.

Rufinamida

A **rufinamida** é um derivado de triazol estruturalmente não relacionado com outros fármacos antiepilépticos. Está licenciada para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut e pode também ser eficaz em crises parciais. Apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas e não é metabolizada pelas enzimas CYP.

Retigabina

A retigabina é utilizada como tratamento adjuvante nas crises parciais. Os efeitos adversos incluem ganho de peso, sedação e perda de coordenação motora. Prolonga o intervalo QT e, dessa forma, existe uma possibilidade teórica que possa provocar arritmia ventricular (Cap. 21). Como precaução, a informação de prescrição recomenda a realização de um ECG antes de iniciar a retigabina em pacientes que estão fazendo uso de outro(s) medicamento(s) que prolongue(m) o intervalo QT.

Perampanel

O perampanel é efetivo nas crises parciais refratárias. Os efeitos adversos incluem vertigens, sedação, fadiga, irritabilidade, ganho de peso e perda da coordenação motora. Existe risco de sérios problemas psiquiátricos em alguns indivíduos (pensamentos violentos, mesmo homicidas, e comportamento ameaçador).

Lacosamida

A lacosamida é utilizada para tratar as crises parciais. Os efeitos adversos incluem náuseas, vertigens, sedação e fadiga. Produz alívio da dor derivada da neuropatia diabética.

Estiripentol

O **estiripentol** possui alguma eficácia como terapia adjunta em crianças. Ele aumenta a liberação de GABA e prolonga os eventos sinápticos mediados por GABA de maneira semelhante ao fenobarbital.

Desenvolvimento de novos fármacos

Existe um número de novos agentes antiepilépticos a serem avaliados atualmente em ensaios clínicos (Bialer & White, 2010). A **ganaxolona**, que se assemelha estruturalmente aos neuroesteroides endógenos (Cap. 38), é um modulador alostérico positivo dos receptores GABA_A contendo subunidades δ . O **tonabersate** é um inibidor da junção comunicante neuronal.

Espera-se que a identificação de mutações epileptogênicas de genes que codificam canais iônicos específicos e outras proteínas funcionais (Weber & Lerche, 2008) leve a

novos fármacos que tenham como potenciais alvos essas descobertas.



Principais fármacos antiepilépticos

Os principais fármacos em uso atualmente são carbamazepina, fenitoína, valproato, etossuximida e benzodiazepínicos.

• Carbamazepina:

- atua principalmente por bloqueio uso-dependente dos canais de sódio
- eficaz na maioria das formas de epilepsia (exceto nas crises de ausência); particularmente eficaz na epilepsia psicomotora
- também útil na dor neuropática como neuralgia do trigêmeo e alteração bipolar
- potente agente indutor, portanto muitas interações medicamentosas
- baixa incidência de efeitos adversos, principalmente sedação, ataxia, alterações mentais e retenção hídrica
- amplamente usada no tratamento de epilepsia.

• Fenitoína:

- atua principalmente por bloqueio uso-dependente dos canais de sódio
- eficaz em muitas formas de epilepsia, mas não nas crises de ausência
- o metabolismo mostra cinética de saturação e, portanto, a concentração plasmática pode variar amplamente; é necessário, portanto, fazer a monitoração
- são comuns as interações medicamentosas
- os principais efeitos adversos são confusão, hiperplasia gengival, erupções cutâneas, anemia, teratogênese.

• Valproato:

- sem relação química com outros antiepilépticos
- eficaz em muitas formas de epilepsia, incluindo crises de ausência.
- múltiplos possíveis mecanismos de ação, incluindo inibição fraca da GABA transaminase, algum efeito sobre os canais de sódio e cálcio do tipo T
- relativamente poucos efeitos adversos: calvície, teratogenicidade, lesão hepática (rara, mas grave).

• Etossuximida:

- o principal fármaco usado para tratar crises de ausência; pode exacerbar outras formas
- atua bloqueando os canais de cálcio do tipo T
- relativamente poucos efeitos adversos, principalmente náuseas e anorexia.

• Benzodiazepínicos (principalmente clonazepam e diazepam):

- eficaz no tratamento de crises agudas
- lorazepam é usado no tratamento do estado de mal epiléptico.

• Outros agentes incluem vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, pregabalina, tiagabina, topiramato, levetiracetam, zonisamida, rufinamida, retigabina, perampanel, lacosamida e estiripentol

Outros usos dos antiepilépticos

Foi comprovado que os antiepilépticos têm aplicações clínicas muito mais amplas do que originalmente se considerava, e os ensaios clínicos têm demonstrado que muitos deles são eficazes nas seguintes afecções:

- disritmias cardíacas (p. ex., **fenitoína** – não usada clinicamente, contudo; [Cap. 21](#));
- transtorno bipolar (**valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato**; [Cap. 47](#));
- profilaxia da enxaqueca (**valproato, gabapentina, topiramato**, [Cap. 15](#));
- transtornos de ansiedade (**gabapentina**; [Cap. 44](#));
- dor neuropática (**gabapentina, pregabalina, carbamazepina, lamotrigina**; [Cap. 42](#)).

Esta multiplicidade surpreendente de indicações clínicas pode refletir o fato de os mecanismos neurobiológicos semelhantes, envolvendo plasticidade sináptica e aumento da excitabilidade de populações interconectadas de neurônios, serem subjacentes a cada uma destas alterações.

Fármacos antiepilépticos e gravidez

Existem inúmeras implicações importantes para uma mulher que utilize fármacos antiepilépticos. Por induzirem as enzimas hepáticas CYP3A4, alguns fármacos antiepilépticos podem aumentar o metabolismo do contraceptivo oral, reduzindo, portanto, a sua eficácia. Acredita-se que a utilização de fármacos como a fenitoína, carbamazepina, lamotrogina, topiramato e valproato durante a gravidez produza efeitos teratogênicos. Ainda precisa ser esclarecido se os novos agentes também apresentam esse problema. A indução das enzimas CYP pode resultar em deficiência de vitamina K no recém-nascido ([Cap. 25](#)).



Usos clínicos dos antiepilépticos

- Crises tônico-clônicas generalizadas:
 - **carbamazepina** (preferida em razão da proporção eficácia:risco relativamente favorável), **fenitoína, valproato**
 - o uso de um único fármaco é preferível, quando possível, para evitar interações farmacocinéticas
 - os agentes mais modernos incluem **vigabatrina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam**.
- Crises parciais (focais): **carbamazepina, valproato**; as alternativas são **clonazepam, fenitoína, gabapentina, pregabalina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, zonisamida**.
- Crises de ausência (pequeno mal): **etossuximida, valproato e lamotrigina**:
 - o **valproato** é útil quando as crises de ausência coexistem com crises tônico-clônicas porque a maioria dos outros fármacos usados para crises tônico-clônicas pode piorar as crises de ausência.
- Crises mioclônicas e estado epilético: **diazepam** intravenosamente ou (na ausência de veia acessível) por via retal.
- Dor neuropática: por exemplo, **carbamazepina, gabapentina** ([Cap. 42](#)).
- Para estabilizar o humor em transtorno afetivo mono ou bipolar (como alternativa ao

Lítio): por exemplo, **carbamazepina**, **valproato** (Cap. 47).

Espasmo muscular e relaxantes musculares

Muitas doenças do cérebro e da medula espinhal produzem aumento do tônus muscular, o qual pode ser doloroso e incapacitante. São exemplos a espasticidade decorrente da lesão ao nascimento ou de doença vascular encefálica e a paralisia produzida por lesões da medula espinhal. A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa que é acionada por agressão inflamatória ao SNC. Quando a doença progride por alguns anos, pode causar rigidez muscular e espasmos, assim como outros sintomas, como dor, fadiga, dificuldade para urinar e tremores. Trauma local ou reação inflamatória, como na artrite, podem também causar espasmo muscular, e lombalgia crônica também costuma associar-se a espasmo muscular local.

Existem certos fármacos que atuam centralmente e possuem o efeito de reduzir o tônus basal do músculo, sem afetar seriamente sua capacidade de contrair-se transitoriamente sob controle voluntário. A distinção entre movimentos voluntários e “tônus basal” não é nítida, e a seletividade desses fármacos não é completa. O controle postural, por exemplo, geralmente é prejudicado por relaxantes musculares de ação central. Além disso, os fármacos que afetam o controle motor, em geral, produzem efeitos um tanto generalizados sobre o sistema nervoso central, ocorrendo sonolência e confusão como efeitos adversos muito comuns destes agentes.

O **baclofeno** (Cap. 38) é um derivado clorofenílico do GABA, originalmente preparado como agente lipofílico semelhante ao GABA, com a finalidade de auxiliar na penetração da barreira hematoencefálica, que é impermeável ao próprio GABA. O baclofeno é agonista seletivo dos receptores GABAB (Cap. 38). A ação antiespástica do baclofeno é exercida principalmente na medula espinhal, onde inibe a ativação mono e polissináptica dos neurônios motores. É eficaz quando administrado por via oral e é usado no tratamento da espasticidade associada à esclerose múltipla ou traumatismo medular. No entanto, não tem efeito na espasticidade cerebral causada por lesão neonatal.

O baclofeno produz vários efeitos adversos, particularmente sonolência, falta de coordenação motora e náuseas, e também pode ter efeitos comportamentais. Não é útil na epilepsia.

Os **benzodiazepínicos** são discutidos em detalhe no **Capítulo 44**. Produzem relaxamento muscular por efeito na medula espinhal. Também são ansiolíticos.

A **tizanidina** é um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos que alivia a espasticidade associada à esclerose múltipla e à lesão à espinha dorsal.

Sativex. Durante muitos anos, evidências anedóticas sugeriram que fumar **maconha** (Cap. 19) aliviava os espasmos musculares dolorosos associados à esclerose múltipla. O **sativex**, um extrato de maconha contendo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (também conhecido por THC ou **dronabinol**; Cap. 19) e canabidiol, está licenciado em alguns países como tratamento da espasticidade na esclerose múltipla. Também apresenta propriedades analgésicas (Caps. 19 e 42).

O **dantroleno** atua periféricamente, em vez de centralmente, produzindo relaxamento muscular (Cap. 4).

A **toxina botulínica** (Cap. 13), uma neurotoxina, quando injetada em um músculo provoca paralisia duradoura confinada ao local de injeção; a sua utilização para tratar espasmos musculares está aumentando. A sua utilização não medicinal como tratamento de “beleza” tornou-se generalizada.

Referências e leitura complementar

Geral

Browne, T.R., Holmes, G.L., 2008. Handbook of Epilepsy. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (*Um livro compacto que cobre a maioria das áreas da epilepsia e seu tratamento.*)

Patogênese e tipos de epilepsia

Deblaere, K., Achten, E. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. *Eur. Radiol.* 2008; 18:119–129. (*Descreve a utilização da imagem do cérebro no diagnóstico da epilepsia.*)

Khosravani, H., Altier, C., Simms, B., et al. Gating effects of mutations in the Cav3.2 T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. *J. Biol. Chem.* 2004; 279:9681–9684. (*Estudo que mostra que as mutações dos canais de cálcio vistas nas crises de ausência infantil provocam despolarizações neuronais anormais em camundongos transgênicos.*)

Pandolfo, M. Genetics of epilepsy. *Semin. Neurol.* 2011; 31:506–518.

Shin, H.-S. T-type Ca²⁺ channels and absence epilepsy. *Cell Calcium.* 2006; 40:191–196.

Weber, Y. G., Lerche, H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev. Med. Child Neurol.* 2008; 50:648–654. (*Revisa a forma como as mutações em canais iônicos ativados por ligantes e por voltagem estão associadas às síndromes idiopáticas da epilepsia.*)

Fármacos antiepilépticos

Azar, N. J., Abou-Khalil, B. W. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. *Semin. Neurol.* 2008; 28:305–316. (*Descreve a atual aprovação pelo Food and Drug Administration de fármacos epilépticos nos Estados Unidos.*)

Bialer, M., White, H. S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9:68–82. (*Consideração interessante de novos caminhos para a descoberta de fármacos antiepilépticos.*)

Macleod, S., Appleton, R. E. The new antiepileptic drugs. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2007; 92:182–188. (*Foca na utilização clínica de novos fármacos antiepilépticos.*)

¹De Hughlings Jackson, destacado neurologista de Yorkshire no século IX e que publicou seu trabalho notável em *Annals of the West Riding Lunatic Asylum*.

²O brometo foi o primeiro agente antiepiléptico. Sua propensão a induzir a sedação e outros efeitos adversos resultou na sua retirada da medicina humana, embora ainda seja aprovado para uso em seres humanos em alguns países (p. ex., Alemanha) e pode ter usos na epilepsia na infância. Ainda é bastante utilizado na prática veterinária para o tratamento da epilepsia em cachorros e gatos.

³Crises de ausência, paradoxalmente, costumam ser exacerbadas por fármacos que potencializam a atividade do GABA e

são tratadas melhor por fármacos que atuam por diferentes mecanismos, como a inibição do canal de cálcio tipo T.

⁴Um dos autores, que foi um jogador de hóquei sagaz, jogou em uma equipe com um goleiro que por vezes cometia erros bobos no início do jogo. Descobriu-se que ele sofria de epilepsia e tinha tomado a sua dose de carbamazepina muito perto do início do jogo.

Fármacos antipsicóticos

Considerações gerais

Neste capítulo iremos nos focar na esquizofrenia e nos fármacos utilizados para tratá-la. Começaremos por descrever a doença e o que se conhece sobre a sua patogênese, incluindo as várias hipóteses neuroquímicas e suas relações com as ações dos principais tipos de fármacos antipsicóticos que estão em uso ou em desenvolvimento. Poderá ser encontrada informação adicional em [Gross & Geyer \(2012\)](#).

Introdução

As doenças psicóticas incluem vários distúrbios, mas o termo “fármacos antipsicóticos” – previamente conhecidos como *fármacos neurolépticos*, *fármacos antiesquizofrênicos* ou *tranquilizantes maiores* – refere-se convencionalmente aos usados para tratar esquizofrenia, uma das formas mais comuns e debilitantes de doença mental. Esses mesmos fármacos também são usados para tratar a mania ([Cap. 47](#)) e outros distúrbios comportamentais agudos (quadro clínico, pág. [568](#)). Farmacologicamente, a maioria é antagonista dos receptores de dopamina, embora muitos deles também atuem em outros alvos, particularmente nos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), os quais podem contribuir para a sua eficácia clínica. Os fármacos existentes têm muitas desvantagens em termos da sua eficácia e efeitos adversos. Têm sido obtidas melhorias graduais com os fármacos mais recentes, mas novas abordagens radicais necessitarão de uma melhor compreensão das causas e da patologia subjacente da doença, que ainda são mal compreendidas.¹

A natureza da esquizofrenia

A esquizofrenia² ([Stahl, 2008](#)) afeta cerca de 1% da população. É uma das formas mais importantes de doença psiquiátrica porque afeta pessoas jovens, é frequentemente crônica e, em geral, altamente incapacitante.³ Existe um fator hereditário importante na sua etiologia, e evidência sugestiva de um distúrbio fundamentalmente biológico. As principais características clínicas da doença são, como se segue:

Sintomas positivos

- Delírios (frequentemente de natureza paranoide).

- Alucinações (frequentemente na forma de vozes, que podem ser incitantes na sua mensagem).
- Distúrbio do pensamento (compreendendo linhas de pensamento extravagantes, delírios de grandeza, frases destorcidas e conclusões irracionais).
- Comportamento anormal, desorganizado (tais como movimentos estereotipados, desorientação e ocasionalmente comportamentos agressivos).
- Catatonia (pode ser aparente como imobilidade ou atividade motora sem um propósito).

Sintomas negativos

- Afastamento de contatos sociais.
- Aplanamento das respostas emocionais.
- Anedonia (incapacidade em experimentar prazer).
- Relutância em executar tarefas diárias.

Cognição

- Déficits na função cognitiva (p. ex., atenção, memória).

Adicionalmente, estão com frequência presentes ansiedade, culpabilidade, depressão e autopenalização, conduzindo a tentativas de suicídio que chegam a 50% dos casos, cerca de 10% dos quais com sucesso. O fenótipo clínico varia bastante, particularmente no que se refere ao equilíbrio entre sintomas positivos e negativos, e isso pode ter influência na eficácia dos fármacos antipsicóticos nos casos individuais. A esquizofrenia pode apresentar-se de forma drástica, usualmente em pessoas jovens, com achados predominantemente positivos como alucinações, delírios e comportamento incontrollável ou, mais insidiosamente, em pacientes mais idosos com achados negativos, tais como humor aplanado e isolamento social. Os últimos podem estar mais debilitados do que aqueles que se apresentam atraindo mais atenção, e o prognóstico é geralmente pior. Há um debate sobre se uma deficiência cognitiva poderá surgir mesmo antes do início dos outros sintomas. A esquizofrenia pode ter uma evolução por recaídas e remissões, ou ser crônica e progressiva, particularmente nos casos de início tardio. A esquizofrenia crônica costumava representar a maioria dos pacientes com internamento prolongado nos hospitais psiquiátricos; na sequência do fechamento de muitos desses hospitais no Reino Unido, agora responde por muitos dos marginais da sociedade.

Um achado característico da esquizofrenia é uma deficiência na “atenção seletiva”. Enquanto um indivíduo normal rapidamente se acomoda aos estímulos de natureza familiar ou inconsequentes, e reage apenas a estímulos que sejam inesperados ou significativos, a capacidade dos pacientes esquizofrênicos em discriminar entre estímulos significativos e não significativos parece estar diminuída. Desse modo, o tique-taque de um relógio poderá suscitar tanta atenção quanto as palavras de um acompanhante; um pensamento casual, que uma pessoa normal dispensaria como inconsequente, pode tornar-se um imperativo irresistível.

Etiologia e patogênese da esquizofrenia

Fatores genéticos e ambientais

As causas de esquizofrenia permanecem pouco claras, mas envolvem uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Assim, uma pessoa pode ter um código genético que a predispõe para a esquizofrenia, mas poderá ser necessária uma exposição a fatores ambientais para que se desenvolva esquizofrenia.

A doença evidencia uma tendência hereditária forte, mas incompleta. Em parentes de primeiro grau, o risco é cerca de 10%, mas mesmo em gêmeos monozigóticos (idênticos), se um deles tiver esquizofrenia, a probabilidade de o outro ser afetado é de apenas cerca de 50%, indicando a importância dos fatores ambientais. Os estudos de ligação genética identificaram mais de 100 potenciais genes suscetíveis ([Aberg et al., 2013](#); [Ripke et al., 2014](#)), mas parece claro que não existe um gene isolado que seja o responsável. Existem associações significativas entre polimorfismos em genes individuais e a possibilidade de um indivíduo desenvolver esquizofrenia, mas parece não existir nenhum gene isolado que tenha uma influência dominante. Alguns dos genes implicados na esquizofrenia estão também associados ao distúrbio bipolar ([Cap. 47](#)).

▼ As associações mais robustas são com genes que controlam o desenvolvimento neuronal, conectividade sináptica e neurotransmissão glutamatérgica. Esses incluem *neuregulina*, *disbindina*, *DISC-1*, *TCF4* e *NOTCH4*. Os camundongos transgênicos que subexpressam neuregulina-1, uma proteína envolvida no desenvolvimento sináptico e na plasticidade e que controla a expressão do receptor NMDA, evidenciam um fenótipo em certos aspectos semelhante à esquizofrenia humana. O mau funcionamento dos receptores NMDA é ainda implicado pela associação genética com os genes para a D-amino-oxidase ácida (DAAO), a enzima responsável por metabolizar a D-serina, um modulador alostérico dos receptores NMDA ([Cap. 38](#)), e para o ativador de DAAO (G72). A disbindina está localizada em domínios de densidade pós-sináptica e pode estar envolvida na remoção de receptores incluindo os receptores NMDA. A DISC-1 – que significa perturbado pela esquizofrenia-1 (*disrupted in schizophrenia-1*) – é uma proteína que se associa a proteínas citoesqueléticas e está envolvida na migração celular, crescimento de neurites e trânsito (mobilidade) de receptores. Estudos genéticos populacionais sugerem que a *NOTCH4*, um gene expresso no desenvolvimento, e o TCF-4, um gene também associado a atraso mental, estão fortemente associados à suscetibilidade para esquizofrenia ([Lennertz et al., 2011](#); [Ikeda et al., 2013](#)), mas os papéis precisos na sua etiologia ainda não foram elucidados. Entre outros genes de suscetibilidade sugeridos (tais como os genes para a amino-oxidase A [MAO-A], tirosina hidroxilase e os receptores D₂ da dopamina), alguns estão envolvidos na transmissão de monoaminas no SNC. Contudo, o peso da evidência atual parece sugerir que a esquizofrenia pode resultar de uma transmissão glutamatérgica anormal, envolvendo uma diminuição na função do receptor NMDA ([pág. 561](#)).

Algumas influências ambientais precoces no desenvolvimento têm sido

identificadas como possíveis fatores predisponentes, particularmente infecções virais maternas. Esta e outras evidências sugerem que a esquizofrenia está associada a um distúrbio do desenvolvimento do sistema nervoso, afetando principalmente o córtex cerebral e ocorrendo nos meses iniciais do desenvolvimento pré-natal. Esta perspectiva é suportada por estudos de imagem cerebral mostrando uma aparente atrofia cortical nas fases iniciais da doença que pode aumentar ao longo do tempo e que se relaciona com a progressão da doença (van Haren *et al.*, 2007). Estudos *post-mortem* de cérebros esquizofrênicos mostram evidência de neurônios corticais deslocados com morfologia anormal. Outros fatores ambientais, tais como consumo de *canabis* na adolescência e adulto jovem (Caps. 19 e 48) também podem revelar esquizofrenia.

As bases neuroanatômicas e neuroquímicas de esquizofrenia

Os diferentes sintomas de esquizofrenia parecem resultar de anomalias em diferentes circuitos neuronais. Alterações na via mesolímbica (a projeção neuronal da área tegmental ventral [ATV] para o núcleo accumbens, amígdala e hipocampo) estão associadas a sintomas positivos, enquanto os sintomas negativos estão associados a alterações na via mesocortical (a projeção da ATV para áreas do córtex pré-frontal).

Os principais neurotransmissores que se pensam estarem envolvidos na patogênese da esquizofrenia são a dopamina e o glutamato.

Dopamina

A teoria original de dopamina da esquizofrenia foi proposta por Carlson – recebeu o Prêmio Nobel em 2000 – com base em evidência farmacológica indireta em seres humanos e em animais de experimentação. A **anfetamina** libera dopamina no cérebro e pode produzir, no homem, uma síndrome comportamental indistinguível de um episódio agudo de esquizofrenia. As alucinações também são um efeito adverso de levodopa e agonistas dopaminérgicos usados na doença de Parkinson (Cap. 40). Nos animais, a liberação de dopamina causa um padrão específico de comportamento estereotipado que se assemelha aos comportamentos repetitivos algumas vezes observados nos pacientes esquizofrênicos. Agonistas potentes dos receptores D_2 , tais como a **bromocriptina**, produzem efeitos similares nos animais, e esses fármacos, tal como a anfetamina, exacerbam os sintomas de pacientes esquizofrênicos. Além disso, antagonistas dopaminérgicos e fármacos que bloqueiam o armazenamento de dopamina neuronal (p. ex., **reserpina**) são efetivos no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia, e na prevenção das alterações comportamentais induzidas pela anfetamina.

▼ Acredita-se agora que os sintomas positivos resultam de uma *hiperatividade* na via dopaminérgica mesolímbica ativando os receptores D_2 (para uma descrição mais detalhada das vias da dopamina no cérebro, Cap. 39), enquanto os sintomas negativos podem resultar de uma *atividade diminuída* na via dopaminérgica mesocortical onde predominam receptores D_1 . Outras vias dopaminérgicas no cérebro (p. ex.,

nigroestriada e tuberoinfundibular; Cap. 39) parecem funcionar normalmente na esquizofrenia.

Há uma forte relação entre a potência dos antipsicóticos na redução dos sintomas positivos e a atividade de bloqueio dos receptores D₂ (Fig. 46.1), e os estudos de imagem de receptores mostraram que a eficácia clínica dos fármacos antipsicóticos é consistentemente alcançada quando a ocupação dos receptores D₂ atinge cerca de 80%.⁴ Mais ainda, os estudos de imagem cerebral revelaram um aumento da síntese e liberação de dopamina no estriado de pacientes esquizofrênicos (Laruelle *et al.*, 1999).⁵ Foram também descritas alterações similares em parentes próximos não esquizofrênicos, sugerindo que tais alterações podem indicar predisposição para a esquizofrenia, mais do que a exibição de sintomas. A liberação de dopamina causada por injeção de anfetamina era superior, em duas vezes ou mais, em indivíduos esquizofrênicos em comparação com indivíduos controle. O efeito era maior nos indivíduos esquizofrênicos durante ataques agudos, e ausente durante as remissões espontâneas – evidência clara ligando a liberação de dopamina à sintomatologia.

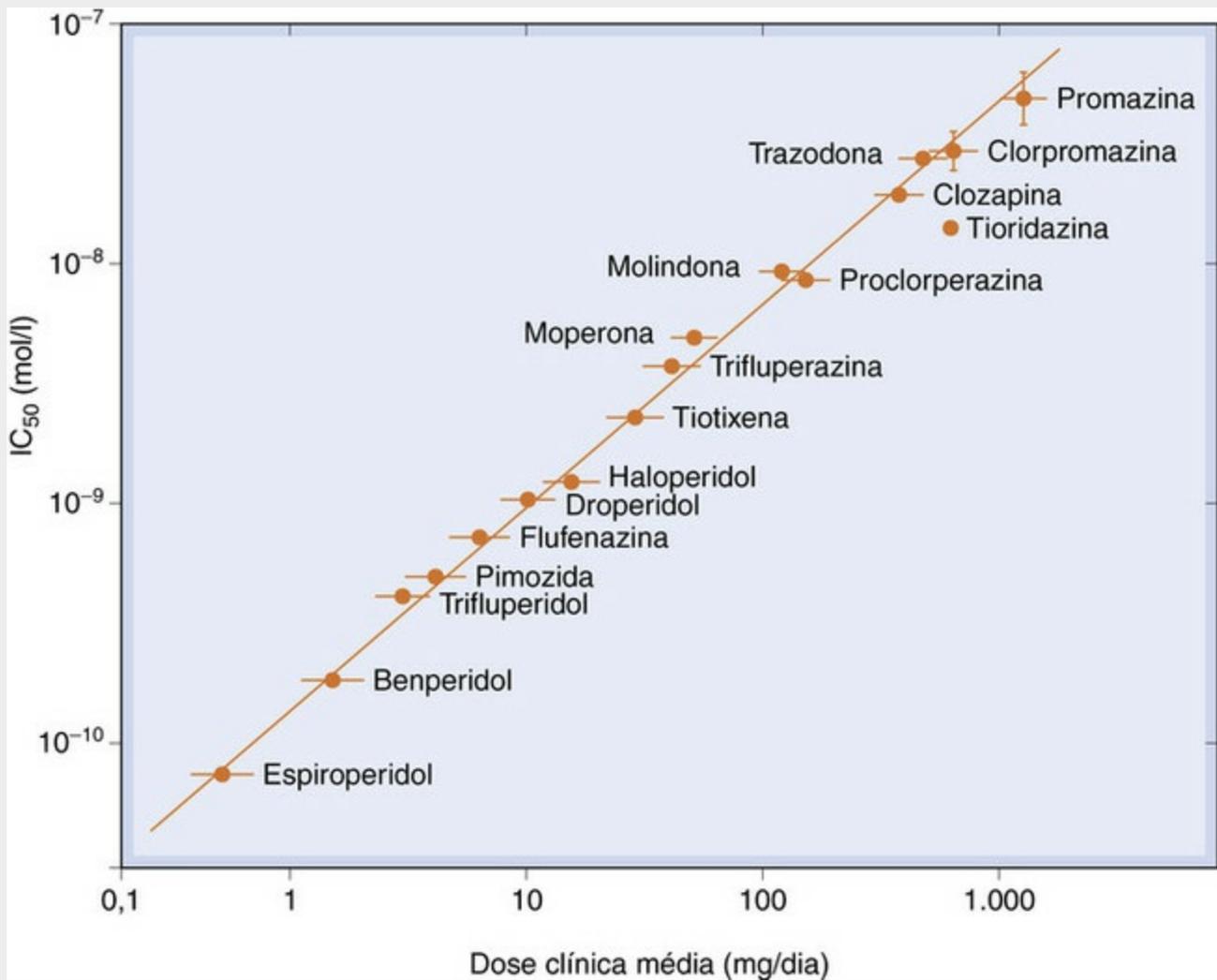


FIG. 46.1 Relação entre a potência clínica e a afinidade entre os fármacos antipsicóticos pelos receptores de dopamina D₂.

A potência clínica é expressa como a dose diária usada no tratamento de esquizofrenia, e a atividade de ligação é expressa como a concentração necessária para produzir a inibição de 50% de ligação de haloperidol. (De Seeman P et al. 1976 Nature 361, 717.)

Assim, terapêuticamente, poderá ser desejável *inibir* a transmissão dopaminérgica no sistema límbico, porém *aumentando* a transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal (como é que isso pode ser alcançado é ainda discutido adiante, [pág. 561](#)).

⁴Há, contudo, exceções a essa regra simples. Até cerca de um terço de pacientes esquizofrênicos não respondem mesmo quando o bloqueio dos receptores D₂ excede 90%, e a clozapina ([Tabela 46.1](#)) pode ser efetiva a níveis de bloqueio muito inferiores.

⁵Foi descrito, em alguns estudos, um aumento na densidade dos receptores de dopamina na esquizofrenia, mas não consistentemente, e a interpretação é complicada pelo fato de que o tratamento crônico com fármacos antipsicóticos é conhecido por aumentar a expressão dos receptores de dopamina.

Glutamato

No ser humano, os antagonistas dos receptores NMDA, tais como **feniclidina**, **cetamina** e **dizocilpina** ([Cap. 38](#)) podem produzir sintomas positivos, negativos e déficit cognitivo – em contraste com a anfetamina, que produz apenas sintomas positivos. Em cérebros de pacientes esquizofrênicos a expressão do transportador de captura de glutamato VGLUTI

está reduzida, o que pode indicar uma perturbação das terminações nervosas glutamatérgicas. Foi assim postulado que a esquizofrenia pode resultar de uma perturbação da neurotransmissão glutamatérgica, evidenciada como uma redução na função dos receptores NMDA (a hipótese da hipofunção de NMDA; [Coyle et al., 2012](#)). Consistente com esta hipótese, os camundongos transgênicos, em que a expressão dos receptores de NMDA está reduzida (não abolida, porque isso seria fatal), mostram comportamentos estereotipados e interação social reduzida, que são aspectos da esquizofrenia humana e que respondem aos fármacos antipsicóticos.

▼ Os neurônios glutamatérgicos e os neurônios GABAérgicos gozam papéis complexos no controle do nível de atividade das vias neuronais envolvidas na esquizofrenia. Pensa-se que a hipofunção dos receptores NMDA *reduz* o nível de atividade nos neurônios dopaminérgicos mesocorticais. Isso resultaria em uma diminuição da liberação de dopamina no córtex pré-frontal e poderia assim dar lugar aos sintomas negativos da esquizofrenia. A hipofunção dos receptores NMDA no córtex pode afetar interneurônios GABAérgicos e alterar o processamento cortical, originando deficiência cognitiva. Adicionalmente, a hipofunção dos receptores NMDA em neurônios GABAérgicos reduziria a inibição do *input* cortical excitatório para a ATV e assim *aumentaria* a atividade na via dopaminérgica mesolímbica. Desse modo, a hipofunção dos receptores NMDA poderia originar um aumento da liberação de dopamina nas áreas límbicas, tais como o núcleo *accumbens*, resultando na produção de sintomas positivos.

Dada a evidência de que os sintomas esquizofrênicos podem ser decorrentes de uma redução na função dos receptores NMDA, esforços têm sido feitos para se desenvolver novos fármacos que aumentem a função dos receptores NMDA, mas não a um nível em que se torne neurotóxico ([Cap. 40](#)), por exemplo, pela ativação do ponto facilitador da glicina no receptor NMDA ([Cap. 38](#)) com um agonista ou através do aumento dos níveis extracelulares de glicina mediante a inibição do transportador GlyT1.⁶

Outras vias do glutamato, que se pensam estar envolvidas na esquizofrenia, são as vias corticoestriatal, talamocortical e cortico-tronco cerebral. O tálamo funciona normalmente como um filtro sensorial para limitar *inputs* sensoriais desnecessários no córtex. A perturbação dos *inputs* normais para o tálamo, por exemplo através de uma redução na transmissão glutamatérgica ou GABAérgica, desativa esta função de “porta sensorial”, permitindo que *inputs* não inibidos alcancem o córtex. O papel do tálamo na esquizofrenia é revisto por [Sim et al. \(2006\)](#).

⁶Infelizmente, o inibidor do transportador de GlyT1 **bitopertina** fracassou como antipsicótico nos ensaios clínicos, embora ainda possa ter potencial como tratamento para o distúrbio obsessivo-compulsivo.

Neurodegeneração

Fatores como as anomalias estruturais nos cérebros de esquizofrênicos e a progressão da doença – ausência de sintomas no início da infância, a probabilidade dos sintomas

positivos tornarem-se aparentes antes dos negativos, o agravamento progressivo, a diminuição da resposta dos fármacos ao longo do tempo e o desenvolvimento de demência – são todos sugestivos de uma neurodegeneração contínua na doença. As causas de tal neurodegeneração não são claras no presente, mas podem envolver a excitotoxicidade induzida por glutamato ([Cap. 40](#)).

A esperança é que uma melhor compreensão da função alterada da neurotransmissão de glutamato na esquizofrenia possa conduzir ao desenvolvimento de novos e melhorados fármacos antipsicóticos.

Modelos animais

Há necessidade de desenvolvimento de modelos animais de esquizofrenia que simulem os componentes positivos, negativos e déficit cognitivo deste distúrbio. A esquizofrenia apresenta-se como um distúrbio heterogêneo com pacientes exibindo diferentes combinações de sintomas que podem resultar de diferentes anormalidades neuronais. Os modelos tradicionais, em geral, refletem comportamentos resultantes de uma transmissão dopaminérgica elevada no cérebro. Desse modo, são mais propensos em mostrar resultados positivos com os fármacos que têm atividade antagonista dos receptores de dopamina. Os modelos baseados na inibição da função de NMDA pela fenciclidina (PCP), e fármacos relacionados, têm-se tornado populares nos últimos anos. Em seres humanos, o PCP causa uma síndrome do tipo esquizofrenia ([Cap. 48](#)). Têm também sido examinados vários modelos genéticos. Estes têm focado em proteínas como a DISC-1, que estão implicadas na esquizofrenia, e em receptores e transportadores para neurotransmissores como glutamato e dopamina. No entanto, tal como referido anteriormente, a base genética da esquizofrenia é multifatorial e os fatores ambientais também são importantes. Desse modo, a mutação de um gene isolado fornece apenas informação limitada. Não existem modelos dos déficits cognitivos nem dos sintomas negativos. O desenvolvimento de tais modelos é um desafio importante que necessita de uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos subjacentes aos diferentes sintomas. Para detalhes adicionais sobre o desenvolvimento de novos modelos animais de esquizofrenia, consultar [Pratt et al. \(2012\)](#).



A natureza da esquizofrenia

- Doença psicótica caracterizada por delírios, alucinações e distúrbio do pensamento (sintomas positivos), juntamente com afastamento social e aplanamento das respostas emocionais (sintomas negativos) e deficiência cognitiva.
- Episódios agudos (principalmente sintomas positivos) frequentemente repetindo-se e pode desenvolver-se em esquizofrenia crônica com sintomas predominantemente negativos.
- A incidência é cerca de 1% da população, com um componente hereditário significativo. Estudos de ligação genética sugerem envolvimento de múltiplos genes, mas não de um único “gene da esquizofrenia”.

												Forte tendência para EAE	
												Disponível como preparação de liberação lenta	
Flupentixol	+++	+++		+++	-	+		++	+	+		Prolactina aumentada (ginecomastia)	Classe das tioxantinas
												Inquietação	Clopentixol é similar
													Disponível como preparação de liberação lenta
Sulpiride	-	++	-	-	-	-		+	+	-		Prolactina aumentada (ginecomastia)	Classe das benzamidas
													Antagonista seletivo D ₂ /D ₃
													Menos EAE do que haloperidol (razão pouco clara para isso, mas pode resultar da ação em D ₃ ou fraco agonismo parcial em D ₂)
													Aumenta estado de alerta em pacientes apáticos
													Pobremamente absorvido
													Amisulprida e pimozida (ação longa) são similares
Clozapina	+	+	+++	++++	++	+++		-	++	++		Risco de agranulocitose (~ 1%); necessita contagens sanguíneas regulares	Classe dos dibenzodiazepínicos
												Convulsões	Sem EAE (primeiro antipsicótico de segunda geração)
Clozapina, cont												Salivação	Mostra eficácia em pacientes “resistentes à terapêutica” e reduz incidência de suicídio
												Efeitos adversos anticolinérgicos	Efetivo para sintomas positivos e negativos
												Ganho de peso	A olanzapina é um pouco menos sedativa, sem risco de agranulocitose, mas eficácia questionável no tratamento de pacientes resistentes ao tratamento
Risperidona	+	+++	+++	++	-	++++		+	++	++		Ganho de peso	Risco significativo de EAE
							(AI?)					EAE nas doses altas	Efetiva para sintomas negativos?
												Hipotensão	Potente nos receptores D ₄
													Disponível como preparação

												de liberação lenta	
												Paliperidona é um metabólito da risperidona	
Quetiapina	+	+	+++	+++	+	+	-	++	++			Taquicardia	Baixa incidência de EAE
												Sonolência	Sem aumento da secreção de prolactina
												Boca seca	Agonista parcial de 5-HT _{1A}
												Constipação	Atuação curta (meia-vida plasmática ~ 6 horas)
												Ganho de peso	
Aripiprazol	+	++++	++	++	-	+++	-	+	-	-			Ação longa (meia-vida plasmática ~ 3 dias)
		(AP)											Perfil incomum de agonista parcial D ₂ pode contribuir para escassez de efeitos adversos
													Também agonista parcial de 5HT _{1A}
													Sem efeito na secreção de prolactina
													Sem ganho de peso
													Disponível em preparação de liberação lenta
Ziprasidona	++	+++	+++	++	-	++++	+	-	+			Cansaço	Baixa incidência de EAE
												Náuseas	Sem ganho de peso
													Efetivo para sintomas negativos?
													Ação curta (meia-vida plasmática ~ 8 horas) mas uma preparação de liberação lenta está disponível

+, pki 5-7; ++, pki 7-8; +++ pki 8-9; ++++ pki > 9.

5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, receptores de 5-hidroxitriptamina tipos 1A e 2A; α₁, adrenorreceptor α₁; D₁, D₂, D₃, D₄, receptores de dopamina tipos 1, 2, 3 e 4, respetivamente; ECG, eletrocardiograma; EAE, efeitos adversos extrapiramidais; H₁, receptores de histamina tipo 1; Hipo, hipotensão; mACh, receptores de acetilcolina muscarínicos; IA, agonista inverso; AP, agonista parcial; sed, sedação.

Tabela baseada nos dados contidos em *Guide to Pharmacology* (www.guidetopharmacology.org/) e na base de dados *NIMH Psychoactive Drug Screening Program* (<http://pdsp.med.unc.edu/>). Quando disponíveis, são fornecidos os dados obtidos em receptores humanos.

▼ O termo “atípico” tem sido largamente utilizado, mas não está claramente definido. Com efeito, refere-se à tendência reduzida dos compostos mais recentes de causarem efeitos adversos, mas também é utilizado para descrever compostos com um perfil farmacológico diferente dos compostos da primeira geração. Na prática,

contudo, serve frequentemente – o que não é muito útil – para distinguir o grande grupo de similares da primeira geração de antagonistas de dopamina do grupo mais diversificado de compostos mais recentes descritos adiante.

A atividade terapêutica do fármaco protótipo, **clorpromazina**, em pacientes esquizofrênicos foi descoberta através da observação de um cirurgião francês, Laborit, em 1947. Ele testou várias substâncias, incluindo **prometazina**, pela sua capacidade em aliviar sinais de estresse em pacientes submetidos à cirurgia, e concluiu que a prometazina tinha um efeito calmante que era diferente de uma mera sedação. A elaboração da estrutura fenotiazínica deu lugar a clorpromazina, cujo efeito antipsicótico foi demonstrado no homem por instigação de Laborit, por Delay e Deniker em 1953. Esse fármaco era único no controle dos sintomas de pacientes psicóticos. A eficácia clínica das fenotiazinas foi descoberta muito antes do seu mecanismo ter sido proposto (muito menos compreendido).

A investigação farmacológica mostra que as fenotiazinas, a primeira geração de agentes antipsicóticos, bloqueiam diferentes mediadores incluindo histamina, catecolaminas, acetilcolina e 5-HT, e esta multiplicidade de ações levou ao nome comercial Largactil® para a clorpromazina. Atualmente, está claro (Fig. 46.1) que o antagonismo de dopamina é o principal determinante da ação antipsicótica.



Classificação de fármacos antipsicóticos

- As principais categorias são:
 - antipsicóticos de primeira geração (“típica”, “clássica” ou “convencional”) (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol**, **flufenazina**, **flupentixol**, **clopentixol**)
 - antipsicóticos de segunda geração (“atípica”) (p. ex., **clozapina**, **risperidona**, **sertindole**, **quetiapina**, **amisulprida**, **aripiprazol**, **zotepina**, **ziprasidona**).
- A distinção entre primeira e segunda gerações de fármacos não está claramente definida mas baseia-se em:
 - perfil dos receptores
 - incidência de efeitos adversos extrapiramidais (menores no grupo de segunda geração)
 - eficácia (especialmente da **clozapina**) no grupo de pacientes “resistentes ao tratamento”
 - eficácia contra sintomas negativos.

Eficácia clínica

A eficácia clínica dos fármacos antipsicóticos, permitindo aos pacientes esquizofrênicos levar uma vida mais normal, foi demonstrada em muitos estudos controlados. A população internada (principalmente esquizofrênicos crônicos) de hospitais psiquiátricos diminuiu bruscamente nas décadas de 1950 e 1960. A introdução dos fármacos

antipsicóticos foi um fator facilitador significativo, bem como as atitudes públicas e profissionais relativas à hospitalização dos pacientes com doença mental.

Os fármacos antipsicóticos têm vários inconvenientes, incluindo:

- Nem todos os pacientes esquizofrênicos respondem à terapêutica farmacológica. Recomenda-se tentar **clozapina** nos pacientes que são resistentes a outros fármacos antipsicóticos. Os 30% de pacientes que não respondem são classificados como “resistentes ao tratamento” e representam um problema terapêutico maior. A razão para esta diferença entre pacientes que respondem e os que não respondem ainda é desconhecida, embora haja alguma evidência (não conclusiva) que polimorfismos na família dos receptores de dopamina e 5-HT possam estar envolvidos.
- Enquanto eles controlam efetivamente os sintomas positivos (distúrbios do pensamento, alucinações, delírios etc.), não são efetivos no alívio dos sintomas negativos (embotamento emocional, isolamento social) e da deficiência cognitiva.
- Eles induzem uma variedade de efeitos adversos que incluem efeitos extrapiramidais motores, endócrinos e sedativos ([Tabela 46.1](#)) que podem ser graves e limitar o cumprimento terapêutico.
- Eles podem encurtar a sobrevivência através dos efeitos cardíacos (pró-arrítmico; [Cap. 21](#)).

Acreditava-se que a segunda geração de fármacos antipsicóticos ultrapassaria de alguma forma esses inconvenientes. No entanto, uma metanálise ([Leucht et al., 2009](#)) concluiu que apenas alguns dos fármacos antipsicóticos de segunda geração examinados mostravam uma melhor eficácia global. Há seguramente necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos.

A interrupção abrupta da administração de fármacos antipsicóticos pode conduzir a um episódio psicótico de rápido início, distinto da doença subjacente.

Propriedades farmacológicas

Receptores de dopamina

A classificação dos receptores de dopamina no sistema nervoso central é discutida no [Capítulo 39](#) ([Tabela 39.1](#)). Há cinco subtipos agrupados em duas classes funcionais: o tipo D_{1r} , compreendendo D_1 e D_{5r} , e o tipo D_{2r} , compreendendo D_2 , D_3 e D_4 . Os fármacos antipsicóticos devem os seus efeitos terapêuticos principalmente ao bloqueio dos receptores D_2 .⁷ Como indicado anteriormente, os efeitos antipsicóticos necessitam de um bloqueio de cerca de 80% dos receptores D_2 . Os compostos da primeira geração mostram alguma preferência sobre os receptores D_2 relativamente aos D_{1r} , enquanto alguns dos agentes mais recentes (p. ex., **sulpirida**, **amisulprida**, **remoxiprida**) são altamente seletivos pelos receptores D_2 . Antagonistas D_2 que se dissociam rapidamente do receptor (p. ex., **quetiapina**) e agonistas parciais D_2 (p. ex., **aripiprazol**) foram introduzidos em uma tentativa de reduzir os efeitos adversos extrapiramidais motores (pág. [566](#)).

Acredita-se que seja o antagonismo dos receptores D_2 na via mesolímbica que alivia os sintomas positivos da esquizofrenia. Infelizmente, os fármacos antipsicóticos

sistemicamente administrados não distinguem entre os receptores D_2 em regiões cerebrais distintas e, receptores D_2 em outras vias cerebrais também serão bloqueados. Destse modo, os fármacos antipsicóticos produzem efeitos motores adversos (bloqueio dos receptores D_2 na via nigroestriada), aumentam a produção de prolactina (bloqueio dos receptores D_2 na via tuberoinfundibular), reduzem o prazer (bloqueio dos receptores D_2 no componente de recompensa na via mesolímbica) e talvez até piorem os sintomas negativos da esquizofrenia (bloqueio dos receptores D_2 no córtex pré-frontal, embora estes estejam apenas expressos em uma densidade pequena – os receptores D_1 estando em uma maior abundância). Enquanto todos os fármacos antipsicóticos bloqueiam os receptores D_2 e devem, portanto, em teoria, induzir todos esses efeitos adversos, alguns têm atividade farmacológica adicional (p. ex., antagonismo do receptor mACh e antagonismo do receptor $5-HT_{2A}$) que, em graus variados, melhoram os efeitos adversos. O antagonismo $5-HT_{2A}$ também pode ajudar a aliviar os sintomas negativos e o compromisso cognitivo da esquizofrenia.

Classicamente pensava-se que os fármacos antipsicóticos teriam um início retardado das suas ações terapêuticas apesar da sua ação bloqueadora dos receptores de dopamina ser imediata. Esta perspectiva tem, contudo, sido questionada (Kapur *et al.*, 2005; Leucht *et al.*, 2005). Em estudos animais, a administração de fármacos antipsicóticos produz modificações compensatórias no cérebro, como, por exemplo, uma redução na atividade de neurônios dopaminérgicos e proliferação de receptores de dopamina, detectáveis como um aumento na ligação do haloperidol, com uma supersensibilidade farmacológica à dopamina, remanescente do fenômeno de supersensibilidade de desnervação (Cap. 12). Os mecanismos desses efeitos retardados são pouco compreendidos. Provavelmente contribuem para o desenvolvimento das indesejáveis *discinesias tardias*. O efeito sedativo dos fármacos antipsicóticos é imediato, permitindo a sua utilização nas emergências comportamentais agudas.



Mecanismos de ação dos fármacos antipsicóticos

- A maioria dos fármacos antipsicóticos é antagonista ou agonista parcial nos receptores D_2 de dopamina, mas também bloqueia uma variedade dos outros receptores.
- A potência antipsicótica geralmente corre em paralelo com a atividade nos receptores D_2 , mas atividades em outros receptores (p. ex., $5-HT_{2A}$ e muscarínicos) podem reduzir os efeitos adversos extrapiramidais.
- Atividade nos receptores muscarínicos, H_1 e α podem determinar o perfil dos efeitos adversos.
- Estudos de imagem sugerem que o efeito terapêutico necessita de cerca de 80% de ocupação dos receptores D_2 .

Receptores de 5-hidroxitriptamina

A ideia de que uma disfunção de 5-HT poderia estar envolvida na esquizofrenia tem variado muitas vezes quanto à sua aceitação (Busatto & Kerwin, 1997). Foi originalmente baseada no fato de que o LSD, um agonista parcial dos receptores 5-HT_{2A} (Caps. 15 e 48), produz alucinações. Atualmente, o discernimento convencional é que a 5-HT não está diretamente envolvida na patogênese da esquizofrenia. Apesar disso, a manipulação farmacológica da atividade dos receptores 5-HT, combinada com antagonismo dos receptores D₂, tem resultado em novos fármacos com perfis terapêuticos melhorados.⁸ Há uma infinidade de receptores 5-HT (Cap. 15 e 39), com distintas funções no corpo. É o receptor 5-HT_{2A} e, em um menor grau, o 5-HT_{1A}, que são importantes no tratamento da esquizofrenia.

Os receptores 5-HT_{2A} são receptores acoplados à proteína G_i/G_o e a sua ativação produz inibição neuronal (através de uma diminuição da excitabilidade neuronal no soma e liberação diminuída de transmissores nas terminações nervosas; Cap. 39). Dessa forma, na via nigroestriada, os receptores 5-HT_{2A} controlam a liberação de dopamina. Fármacos com propriedades antagonistas de 5-HT_{2A} (p. ex., **olanzapina** e risperidona) aumentam a liberação de dopamina no estriado pela redução do efeito inibitório de 5-HT. Isso reduzirá os efeitos adversos extrapiramidais (mais adiante). Em contraste, na via mesolímbica, pensa-se que os efeitos combinados de antagonistas D₂ e 5-HT_{2A} neutralizariam o aumento da função de dopamina que origina os sintomas positivos da esquizofrenia. Mais ainda, ao aumentar a liberação de dopamina e glutamato no circuito mesocortical, o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} poderá melhorar os sintomas negativos da esquizofrenia (Stahl, 2008).

Os receptores 5-HT_{1A} são autorreceptores somatodendríticos que inibem a liberação de 5-HT (Cap. 39). Os fármacos antipsicóticos que são antagonistas ou agonistas parciais nos receptores 5-HT_{1A} (p. ex., **quetiapina**; Tabela 46.1) podem causar a diminuição da liberação de 5-HT, aumentando assim a liberação de dopamina no estriado e cortex pré-frontal.

O conceito de receptores de 5-HT como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos antipsicóticos é discutido no fim deste capítulo.

Receptores de acetilcolina muscarínicos

Alguns fármacos antipsicóticos fenotiazínicos (p. ex., **periciazina**) têm sido descritos como produzindo menos efeitos adversos extrapiramidais do que outros, e pensava-se que isso se relacionava com as suas ações antagonistas muscarínicas. Alguns fármacos da segunda geração também possuem propriedades antagonistas muscarínicas (p. ex., olanzapina). Pensa-se que as terminações nervosas dopaminérgicas no estriado inervam interneurônios colinérgicos que expressam receptores inibitórios D₂ (Pisani *et al.*, 2007). Foi sugerido que há normalmente um equilíbrio entre a ativação dos receptores D₂ e a ativação dos receptores muscarínicos. O bloqueio dos receptores D₂ no estriado, com um agente antipsicótico, resultará em uma liberação aumentada de acetilcolina nos

receptores muscarínicos, produzindo assim efeitos adversos extrapiramidais, que são contrapostos se o antagonista D₂ também tiver atividade antagonista muscarínica. Manter o equilíbrio dopamina/acetilcolina foi também a razão para a utilização do antagonista muscarínico **benztropina**, para reduzir os efeitos extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos (Cap. 40). A atividade antagonista muscarínica deve, contudo, induzir efeitos adversos, tais como constipação, boca seca e visão desfocada.

Efeitos adversos

Distúrbios extrapiramidais motores

Os fármacos antipsicóticos produzem duas espécies principais de distúrbios motores em seres humanos: *distonia aguda* e *discinesias tardias*, coletivamente chamadas *efeitos adversos extrapiramidais*. Todos eles resultam direta ou indiretamente do bloqueio dos receptores D₂ na via nigroestriada. Os efeitos adversos extrapiramidais constituem uma das principais desvantagens dos fármacos antipsicóticos de primeira geração. Pensava-se que os fármacos de segunda geração teriam menos tendência a produzir efeitos adversos extrapiramidais. No entanto, um estudo a longo prazo com olanzapina, risperidona, quetiapina e **ziprasidona**, concluiu que eles também podem induzir efeitos adversos extrapiramidais (Lieberman & Stroup, 2011). Mesmo o aripiprazol, que é um agonista parcial de D₂, foi relatado produzir esse efeito adverso.

As *distonias agudas* são movimentos involuntários (inquietação, espasmos musculares, protusão da língua, desvio fixo do olhar para cima, espasmos dos músculos do pescoço), frequentemente acompanhados por sintomas da doença de Parkinson (Cap. 40). Ocorrem comumente nas primeiras semanas, frequentemente decrescendo com o tempo, e são reversíveis ao se parar o tratamento com o fármaco. O momento é consistente com o bloqueio da via dopaminérgica nigroestriatal. O bloqueio concomitante de receptores muscarínicos e receptores 5-HT_{2A} mitiga os efeitos motores dos antagonistas dos receptores de dopamina (anteriormente neste capítulo).

As *discinesias tardias* (Klawans *et al.*, 1988) desenvolvem-se após meses ou anos (daí “tardias”) em 20-40% de pacientes tratados com fármacos antipsicóticos de primeira geração, e é um dos principais problemas da terapêutica antipsicótica. A sua gravidade reside no fato de ser uma situação incapacitante e frequentemente irreversível, que muitas vezes fica pior quando a terapêutica antipsicótica é parada e é resistente ao tratamento. A síndrome consiste em movimentos involuntários, frequentemente da face e língua, mas também do tronco e membros, que podem ser muito incapacitantes. Assemelha-se ao que se observa após tratamento prolongado da doença de Parkinson com **levodopa** (Cap. 40). A incidência depende grandemente do fármaco, dose e idade (sendo mais comum em pacientes acima dos 50 anos).

▼ Há várias teorias sobre o mecanismo das discinesias tardias (Casey, 1995). Uma, é que elas estão associadas com um aumento gradual no número de receptores de D₂ no estriado, que é menos marcado durante o tratamento com a segunda geração do que

com fármacos antipsicóticos da primeira geração. Outra possibilidade é que o bloqueio de receptores inibitórios de dopamina aumente a liberação de catecolamina e/ou glutamato no estriado, levando a uma neurodegeneração excitotóxica (Cap. 40).

Fármacos que rapidamente se dissociam dos receptores D_2 (p. ex., clozapina, olanzapina, **sertindol**) induzem efeitos adversos extrapiramidais menos graves. Uma explicação possível para isso (Kapur & Seeman, 2001) é que com um composto que se dissocia rapidamente, um surto breve de dopamina pode efetivamente superar o bloqueio por competição (Cap. 2) enquanto, com um composto que se dissocia lentamente, o nível de bloqueio demora mais tempo para responder à presença da dopamina endógena, e é na prática não competitivo. Os efeitos adversos motores podem ser evitados se a ocupação fracionada dos receptores baixar durante surtos fisiológicos de dopamina. Uma extensão dessa ideia é que talvez uma ativação pequena dos receptores D_2 pode ser benéfica. Isso poderia ser produzido, por exemplo, por fármacos que são agonistas parciais de D_2 (p. ex., aripiprazol) em contraste com os antagonistas simples. Pensa-se que os agonistas parciais reduzem a hiperativação de D_2 na via mesolímbica, aliviando assim os sintomas positivos da esquizofrenia, mas proporcionando uma estimulação suficiente de receptores D_2 na via mesocortical para prevenir sintomas negativos, e na via nigroestriatal para baixar a incidência de efeitos adversos extrapiramidais. Estavam em desenvolvimento agonistas parciais de D_2 mais novos, embora se tenham levantado questões acerca da sua eficácia e segurança.

Efeitos endócrinos

A dopamina, liberada na eminência mediana por neurônios da via tuberoipofisária (Caps. 33 e 39), atua fisiologicamente via receptores D_2 para inibir a secreção de prolactina. Bloqueando os receptores D_2 pelos fármacos antipsicóticos pode, portanto, aumentar a concentração plasmática de prolactina (Fig. 46.2), inchaço da mama, dor e lactação (conhecida como “galactorreia”), que ocorre tanto no homem quanto na mulher. Como se pode ver na Figura 46.2, o efeito é mantido durante a administração crônica dos antipsicóticos, sem qualquer habituação. Foram também descritas outras alterações endócrinas menos pronunciadas, incluindo uma diminuição da secreção do hormônio de crescimento, mas esta, ao contrário da resposta da prolactina, acredita-se ser relativamente pouco importante clinicamente. Devido à sua ação de agonista parcial nos receptores D_2 , o aripiprazol, contrariamente aos outros fármacos antipsicóticos, reduz a secreção de prolactina.



Distúrbios motores induzidos por antipsicóticos

- O maior problema do tratamento com fármacos antipsicóticos.
 - Ocorrem dois tipos principais de distúrbios:
 - distonias agudas, reversíveis e sintomas tipo Parkinson (na verdade, os fármacos antipsicóticos geralmente pioram a doença de Parkinson e bloqueiam as ações dos fármacos utilizados para tratar a doença)

– discinesias tardias de desenvolvimento lento, frequentemente irreversíveis.

- Os sintomas agudos compreendem movimentos involuntários, tremor e rigidez, e são provavelmente a consequência direta do bloqueio dos receptores de dopamina nigroestriados.
- As discinesias tardias compreendem principalmente movimentos involuntários da face e membros, aparecendo após meses ou anos de tratamento antipsicótico. Poderão estar associados à proliferação de receptores de dopamina no corpo estriado. O tratamento geralmente não tem sucesso.
- A incidência de distonias agudas e discinesias tardias é menor com os antipsicóticos de segunda geração mais novos e, particularmente, com **clozapina, aripiprazol e zotepina**.

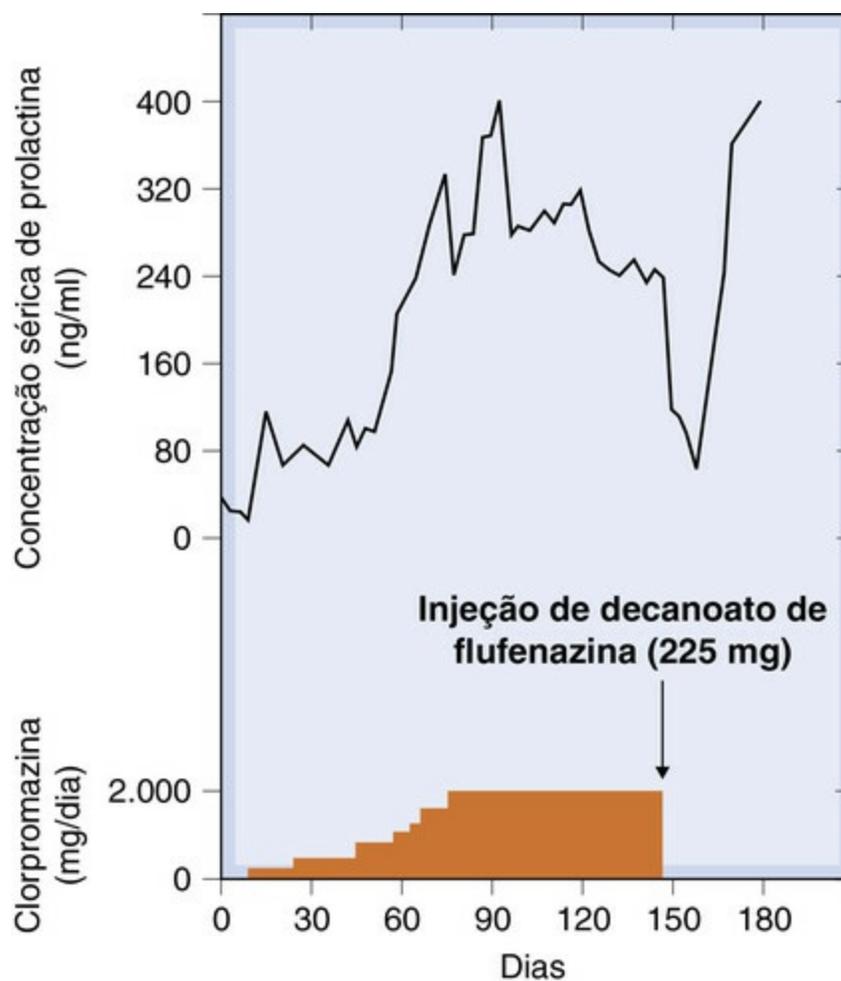


FIG. 46.2 Efeitos dos fármacos antipsicóticos na secreção de prolactina em um paciente esquizofrênico.

Quando a dosagem diária com clorpromazina foi substituída com uma injeção depósito de flufenazina, a prolactina plasmática diminuiu, por causa do atraso na absorção, e voltou então a um nível elevado. (De Meltzer HY et al. 1978 In: Lipton et al. (eds) Psychopharmacology: A Generation in Progress. Raven Press, New York.)

Outros efeitos adversos

A maioria dos fármacos antipsicóticos bloqueia uma variedade de receptores,

particularmente os receptores de acetilcolina (muscarínicos), histamina (H_1), noradrenalina (α) e 5-HT (Tabela 46.1). Isso dá lugar a uma grande variedade de efeitos adversos.

Eles podem produzir disfunção sexual – diminuição da libido e da excitação, assim como dificuldades de ereção e ejaculação no homem – através do bloqueio dos receptores de dopamina, muscarínicos e α_1 .

Com muitos fármacos antipsicóticos ocorrem sonolência e sedação que tendem a diminuir com o uso continuado. A atividade anti-histamínica (H_1) é uma propriedade de alguns antipsicóticos fenotiazínicos (p. ex., clorpromazina e **metotrimeprazina**) e contribui para as suas propriedades sedativas e antieméticas, mas não para a sua ação antipsicótica.

Apesar de o bloqueio dos receptores muscarínicos produzir uma variedade de efeitos periféricos, visão desfocada e aumento da pressão intraocular, secura da boca e olhos, constipação e retenção urinária (Cap. 13) pode, no entanto, ser benéfico em relação aos efeitos adversos extrapiramidais (pág. 566).

O bloqueio dos adrenorreceptores α causa *hipotensão ortostática* (Cap. 14), mas não parece ser importante para a sua ação antipsicótica.

Ganho de peso é um efeito adverso comum e incômodo. Um risco aumentado de diabetes e doença cardiovascular ocorre com vários fármacos antipsicóticos de segunda geração. Esses efeitos estão provavelmente relacionados com as suas ações antagonistas nos receptores H_1 , 5-HT e muscarínicos.

Os fármacos antipsicóticos podem prolongar o intervalo QT no coração (Cap. 21) dando lugar a arritmias e risco de morte súbita (Jolly *et al.*, 2009).

Podem ocorrer várias reações idiossincráticas e de hipersensibilidade, sendo as mais importantes as seguintes:

- *Icterícia*, que ocorre com as fenotiazinas antigas como a clorpromazina. A icterícia é geralmente moderada, associada à elevação da atividade da fosfatase alcalina sérica (um “padrão obstrutivo”), e desaparece rapidamente quando o fármaco é interrompido ou substituído por um antipsicótico quimicamente não relacionado.
- *Leucopenia* e *agranulocitose* são raras, mas potencialmente fatais, e ocorrem nas primeiras semanas de tratamento. A incidência da leucopenia (usualmente reversível) é menor do que 1 por 10.000 na maioria dos fármacos antipsicóticos, mas muito superior com a clozapina (1-2%), cuja utilização necessita de uma monitoração regular da contagem das células sanguíneas. Desde que o fármaco seja interrompido aos primeiros sinais de leucopenia ou anemia, o efeito é reversível. A olanzapina parece não ter esta desvantagem.
- *Reações cutâneas de urticária* são comuns, mas usualmente ligeiras. Também pode ocorrer sensibilidade excessiva à luz ultravioleta.
- *A síndrome maligna dos antipsicóticos* é uma complicação rara, mas grave, similar à síndrome de hipertermia maligna observada com certos anestésicos (Cap. 41). A rigidez muscular é acompanhada de um rápido aumento da temperatura corporal e de confusão mental. É geralmente reversível, mas pode ocorrer morte em 10-20% dos

casos por falência renal ou cardiovascular.

Aspectos farmacocinéticos

A **clorpromazina**, em comum com outras fenotiazinas, é erraticamente absorvida após a administração oral. A **Figura 46.3** mostra a larga escala de variação do pico de concentração plasmática como uma função da dosagem em 14 pacientes. Entre os quatro pacientes tratados na alta dosagem de 6-8 mg/kg, a variação no pico de concentração plasmática foi perto de 90 vezes; dois mostraram efeitos adversos marcados, um estava bem controlado e o outro sem resposta clínica.

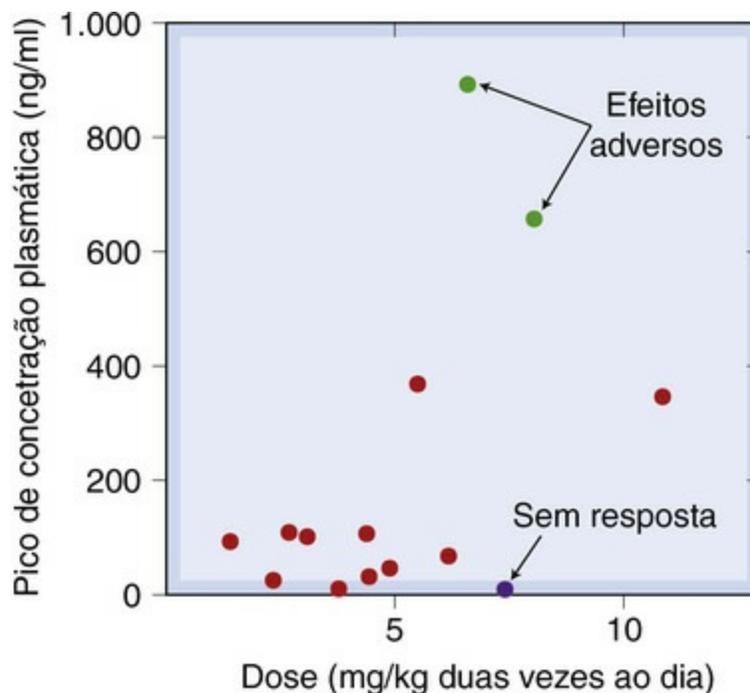


FIG. 46.3 Variação individual na relação entre a dose e a concentração plasmática de clorpromazina em um grupo de pacientes esquizofrênicos. (Dados de Curry SH et al. 1970 Arch Gen Psychiatry 22, 289.)

A relação entre a concentração plasmática e o efeito clínico dos fármacos antipsicóticos é altamente variável, e a dosagem tem que ser ajustada em uma base de tentativa e erro. Isso torna-se ainda mais difícil pelo fato de que pelo menos 40% dos pacientes esquizofrênicos não tomam os fármacos como prescritos. É uma sorte notável que a toxicidade aguda dos fármacos antipsicóticos seja moderada, dada a imprevisibilidade da resposta clínica.



Efeitos adversos dos fármacos antipsicóticos

- Os efeitos adversos importantes comuns a muitos fármacos são:
 - distúrbios motores (quadro Distúrbios motores induzidos por antipsicóticos)
 - distúrbios endócrinos (liberação aumentada de prolactina)
 - estes são secundários ao bloqueio dos receptores de dopamina.

- Sedação, hipotensão e ganho de peso são comuns.
- Icterícia obstrutiva ocorre algumas vezes com as fenotiazinas.
- Outros efeitos adversos (boca seca, visão desfocada, hipotensão etc.) devem-se ao bloqueio de outros receptores particularmente receptores muscarínicos e receptores α adrenérgicos.
- Alguns fármacos antipsicóticos causam agranulocitose como reação idiossincrática rara e grave. Com a **clozapina**, a leucopenia é mais comum e necessita de monitoração de rotina.
- A síndrome maligna dos antipsicóticos é uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente perigosa.

A meia-vida plasmática da maioria dos fármacos antipsicóticos é de 15-30 horas, e sua remoção depende inteiramente da transformação hepática por uma combinação de reações oxidativas e conjugativas.

A maioria dos fármacos antipsicóticos pode ser dada oralmente ou por injeção intramuscular, em situações urgentes. Estão disponíveis preparações de liberação lenta para muitos deles, em que o fármaco ativo é esterificado com ácido heptanoico ou decanoico e dissolvido em óleo. Dado como uma injeção intramuscular, o fármaco atua 2-4 semanas, mas pode inicialmente produzir efeitos adversos agudos. Essas preparações são largamente utilizadas para minimizar os problemas de cumprimento.

Desenvolvimentos futuros

O intensificador da cognição **modafinil** (Cap. 48) pode ser útil no tratamento do déficit cognitivo na esquizofrenia.



Utilizações clínicas dos fármacos antipsicóticos

- *Emergências comportamentais* (p. ex., pacientes violentos com uma série de psicopatologias incluindo *mania*, *delírio tóxico*, *esquizofrenia* e outros):
 - fármacos antipsicóticos (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol**, **olanzapina**, **risperidona**) podem controlar rapidamente estados psicóticos hiperativos
 - notar que a dose intramuscular é menor do que a dose oral do mesmo fármaco por causa do metabolismo pré-sistêmico.
- *Esquizofrenia*:
 - muitos pacientes esquizofrênicos crônicos são tratados com fármacos antipsicóticos da primeira geração. Injeções de preparações de liberação lenta (p. ex., **decanoato de flupentixol**) podem ser usadas como tratamento de manutenção quando o cumprimento com tratamento oral é um problema
 - o **flupentixol** tem propriedades antidepressivas distintas da sua ação antipsicótica
 - fármacos antipsicóticos mais recentes (p. ex., **amisulprida**, **olanzapina**, **risperidona**) são usados se os sintomas extrapiramidais forem problemáticos ou se o controle

dos sintomas for inadequado

- a **clozapina** pode causar *agranulocitose*, mas é distintivamente efetiva contra as características “negativas” da esquizofrenia. É reservada para pacientes cuja condição permanece inadequadamente controlada apesar da utilização prévia de dois ou mais fármacos antipsicóticos dos quais, um pelo menos, é um fármaco de segunda geração. A dosagem sanguínea é monitorada semanalmente nas primeiras 18 semanas, e menos frequentemente depois disso.
- *Outras utilizações clínicas*: até certo ponto, o termo “fármaco antipsicótico” é enganador porque alguns desses fármacos são usados para tratar outros distúrbios para além da esquizofrenia, incluindo:
 - doença bipolar, mania e depressão ([Cap. 47](#))
 - tratamento de curta duração de agitação psicomotora e ansiedade grave (**clorpromazina** e **haloperidol**)
 - agitação e inquietação no idoso (**risperidona**), embora isso possa ser questionável
 - inquietação e dor em cuidados paliativos (**levomepromazina**)
 - náuseas e vômitos (p. ex., **clorpromazina** e **haloperidol**) reproduzindo o antagonismo aos receptores de dopamina, muscarínicos, de histamina e possivelmente 5-HT
 - tiques motores e soluços intratáveis (**clorpromazina** e **haloperidol**)
 - comportamento sexual antissocial (**benperidol**)
 - tratamento de movimentos involuntários causados pela doença de Huntington (principalmente haloperidol; [Cap. 40](#)).

Estudos clínicos e pré-clínicos proporcionaram evidência encorajadora de que os agonistas ortostéricos e alostéricos de mGluR₂ e mGluR₃, receptores metabotrópicos de glutamato ([Cap. 38](#)) são efetivos no tratamento de sintomas positivos da esquizofrenia. Paradoxalmente, ativando os autorreceptores pré-sinápticos mGluR₂ e mGluR₃ reduz-se a liberação de glutamato, mas isso pode resultar em uma suprarregulação de receptores NMDA, que pode ser benéfica. Os receptores mGluR₂ formam heterômeros com os receptores 5-HT_{2A} ([Cap. 3](#)) com propriedades alteradas da sinalização intracelular, e um enfoque no dímero pode oferecer esperança para o desenvolvimento de futuros fármacos. Os agonistas dos receptores pós-sinápticos mGluR₅ podem melhorar os sintomas positivos e negativos assim como a função cognitiva. Os receptores mGluR₅ estão estreitamente relacionados com os receptores NMDA e a ativação dos mGluR₅ pode aumentar a função dos receptores NMDA pelo aumento da fosforilação do receptor NMDA.

Diversos dos fármacos antipsicóticos atuais têm entre eles uma infinidade de ações antagonistas de propriedades dos receptores 5-HT₆ e 5-HT₇; antagonistas mais específicos desses receptores estão sendo investigados; a sua capacidade em produzir melhora cognitiva é controversa.

Estão também em vários estágios de desenvolvimento, inibidores da fosfodiesterase

(PDE10), agonistas de receptores nicotínicos α_7 , antagonistas da histamina H_3 e antagonistas 5-HT₆. Uma ação agonista seletiva nos receptores muscarínicos M₁ (sejam ortostéricos ou alostéricos) tem um potencial significativo para a melhora da cognição tanto na esquizofrenia quanto na doença de Alzheimer, mas até o momento, o desenvolvimento de fármacos tem sido prejudicado por uma ausência de seletividade entre os subtipos de receptores muscarínicos (p. ex., a **xanomelina** é um agonista M₁ e M₄ e antagonista M₅), o que dá lugar a efeitos adversos significativos.

Informação adicional sobre novos alvos poderá ser encontrada em [Ellenbroek \(2012\)](#) e [Geyer & Gross \(2012\)](#).

Referências e leitura complementar

Leitura geral

Geyer, M. A., Gross, G. Novel antischizophrenia treatments. *Handb. Exp. Pharmacology* 213. 2012. Springer Verlag (Volume de múltiplos autores contendo capítulos individuais sobre o potencial de desenvolvimento de novos fármacos.)

Gross, G., Geyer, M. A. Current antipsychotics. *Handb. Exp. Pharmacology* 212. 2012. Springer Verlag (Volume de múltiplos autores contendo capítulos individuais sobre os fármacos atuais.)

Stahl, S. M. *Antipsychotics and mood stabilizers*, third ed. New York: Cambridge University Press; 2008. (Descrição altamente legível, ainda que detalhada, da biologia da esquizofrenia e dos mecanismos de ação dos fármacos utilizados para tratar esse distúrbio.)

Patogênese da esquizofrenia

Aberg, K. A., Liu, Y., Bukszár, J., et al. A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70:1–9. (Estudos de ligações genéticas para a esquizofrenia.)

Harrison, P. J. Schizophrenia: a disorder of development. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997; 7:285–289. (Revê, de forma persuasiva, as evidências a favor do desenvolvimento cerebral anormal precoce como a base da esquizofrenia.)

Ikeda, M., Aleksic, B., Yamada, K., et al. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Mol. Psychiatry*. 2013; 18:636–638. (Estudo genético populacional recente implicando a mutação desse gene em características da esquizofrenia.)

Lennertz, L., Quednow, B. B., Benninghoff, J., Wagner, M., Maier, W., Mössner, R. Impact of TCF4 on the genetics of schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011; 261:S161–S165. (Um estudo genético populacional implicando esse gene, que já se pensava estar envolvido no atraso mental, em características da esquizofrenia.)

Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511:421–427. (Estudo extenso sobre as bases de genética humana da esquizofrenia.)

Sim, K., Cullen, T., Ongur, D., Heckers, S. Testing models of thalamic dysfunction in schizophrenia using neuroimaging. *J. Neural Transm.* 2006; 113:907–928.

van Haren, N. E., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32:2057–2066.

Dopamina, glutamato e 5-hidroxitriptamina

Busatto, G. F., Kerwin, R. W. Perspectives on the role of serotonergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 1997; 11:3–12. (Avalia a evidência implicando a 5-HT, bem como a dopamina, na ação dos fármacos antipsicóticos.)

Coyle, J. T., Basu, A., Benneyworth, M., et al. Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 213:267–295. (Descreve as perspectivas emergentes da importância do glutamato na esquizofrenia.)

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., et al. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol. Psychiatry.* 1999; 46:56–72. (A primeira evidência direta para o aumento da função de dopamina como uma causa de sintomas na esquizofrenia.)

Modelos animais

Pratt, J., Winchester, C., Dawson, N., Morris, B. Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012; 11:560–579.

Fármacos antipsicóticos

Ellenbroek, B. A. Psychopharmacological treatment of schizophrenia: what do we have, and what could we get? *Neuropharmacology.* 2012; 62:1371–1380. (Revisão do estado atual de desenvolvimento de fármacos antipsicóticos.)

Jolly, K., Gammage, M. D., Cheng, K. K., Bradburn, P., Banting, M. V., Langman, M. J. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68:743–751. (Compara o risco de morte súbita em pacientes que recebem várias terapêuticas antipsicóticas e antidepressivas.)

Kapur, S., Seeman, P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158:360–369. (Sugere que diferenças em taxas de dissociação, mais do que perfis de seletividade dos receptores, podem contribuir para uma tendência diferenciada dos fármacos em causarem efeitos adversos motores.)

Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., et al. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162:939–946.

Leucht, S., Busch, R., Hamann, J., Kissling, W., Kane, J. M. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol. Psychiatry.* 2005; 57:1543–1549.

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a metaanalysis. *Lancet.* 2009; 373:31–41. (Uma comparação da efetividade clínica dos fármacos antipsicóticos novos e antigos.)

Efeitos adversos extrapiramidais

Casey, D. E. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Bloom F.E., Kupfer D.J., eds. *Psychopharmacology: A Fourth Generation of Progress.* New York: Raven Press, 1995.

Klawans, H. L., Tanner, C. M., Goetz, C. G. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesias. *Adv. Neurol.* 1988; 49:185–197.

Lieberman, J. A., Stroup, T. S. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? *Am. J. Psychiatry.* 2011; 68:770–775. (Uma revisão compreensiva de perfis de efetividade e efeitos adversos dos fármacos antipsicóticos.)

¹A esse respeito, o estudo da esquizofrenia fica alguns anos aquém do da doença de Alzheimer (Cap. 40), em que a compreensão da patogênese tem progredido rapidamente ao ponto de terem sido identificados alvos promissores para os fármacos. Por outro lado, os pragmáticos poderão argumentar que os fármacos para a doença de Alzheimer são, por enquanto, apenas marginalmente efetivos, enquanto os fármacos antipsicóticos correntes proporcionam grandes benefícios, mesmo não se sabendo muito bem como é que funcionam.

²A esquizofrenia é uma condição em que o paciente exhibe sintomas de psicose (p. ex., delírio, alucinações e comportamento desorganizado). Também podem ocorrer episódios psicóticos como resultado do uso de certas drogas recreativas (Cap. 48); como um efeito adverso de tratamento farmacológico, como, por exemplo, as psicoses induzidas por esteroides; ou em distúrbios como mania, depressão (Cap. 47) e doença de Alzheimer (Cap. 40).

³Um relato convincente do que é sofrer de esquizofrenia está patente em Kean (2009) *Schizophrenia Bulletin* 35, 1034–1036. O autor é agora um farmacologista graduado.

⁷O receptor D₄ atraiu a atenção em razão do seu elevado grau de polimorfismo genético que evidencia em seres humanos e, porque alguns dos fármacos antipsicóticos mais recentes (p. ex., clozapina) têm uma elevada afinidade para este subtipo de receptor. No entanto, um antagonista específico do receptor D₄ não mostrou efetividade nos ensaios clínicos.

⁸Os fármacos antipsicóticos iniciais (p. ex., clorpromazina) tinham ações em vários receptores, mas também tinham efeitos adversos indesejáveis que resultavam da atividade de outros receptores. Para o fim do século XX, o desenvolvimento de fármacos, não apenas de fármacos antipsicóticos, era largamente focado no desenvolvimento de agentes com uma única ação na intenção de reduzir efeitos adversos. Essa filosofia dirigiu a pesquisa de antagonistas seletivos dos receptores D₂, que se provaram não efetivos. O que aparentemente se sabe agora é que fármacos com múltiplas ações selecionadas (p. ex., uma combinação de antagonismo D₂ e um antagonismo 5-HT_{2A}) possam ter um perfil terapêutico melhor.

Fármacos antidepressivos

Considerações gerais

A depressão é uma afecção psiquiátrica extremamente comum, sobre a qual existem muitas teorias neuroquímicas, e cujo tratamento utiliza vários tipos de fármacos. É um campo no qual o empirismo terapêutico tem liderado o caminho, com a compreensão mecanística tendendo a ficar para trás, sendo que parte do problema reside na dificuldade em desenvolver modelos animais que reproduzam as características da condição humana. Neste capítulo, discutimos os atuais conhecimentos sobre a natureza dessa alteração e descrevemos os principais fármacos usados para tratá-la.

Natureza da depressão

A depressão é o mais comum dos *distúrbios afetivos* (definidos como distúrbios do humor); pode variar de alteração muito leve, beirando a normalidade, até a depressão grave (psicótica), acompanhada de alucinações e delírios. No mundo inteiro, a depressão é importante causa de incapacidade e de morte prematura. Além do risco significativo de suicídio, os indivíduos depressivos têm a probabilidade de morrer de outras causas, como cardiopatia ou câncer. A depressão é um distúrbio heterogêneo cujos pacientes apresentam um ou mais sintomas centrais e, geralmente, está associada a outras condições psiquiátricas, incluindo ansiedade, distúrbios alimentares e dependência de fármacos.

Os sintomas de depressão incluem componentes emocionais e biológicos. Os sintomas emocionais incluem:

- humor depressivo, ruminação excessiva de pensamento negativo, infelicidade, apatia e pessimismo;
- autoestima baixa: sentimentos de culpa, inadequação e sentimento de feiura;
- indecisão, perda de motivação;
- anedonia, perda da sensação de recompensa.

Os sintomas biológicos incluem:

- retardo do pensamento e da ação;
- perda de libido;
- distúrbios do sono e perda de apetite.

Há dois tipos distintos de síndrome depressiva, a saber: *depressão unipolar*, na qual as alterações de humor são sempre na mesma direção; e *distúrbio bipolar*, no qual a depressão se alterna com a mania. A mania é, na maioria dos aspectos, exatamente o

oposto, com exuberância, entusiasmo e autoconfiança excessivos, acompanhados de ações impulsivas, combinando-se esses sinais frequentemente com irritabilidade, impaciência e agressividade e, algumas vezes, delírios de grandeza do tipo napoleônico. Como com a depressão, o humor e as ações são impróprios para as circunstâncias.

A depressão unipolar é comumente não familiar (cerca de 75% dos casos), associa-se claramente aos eventos estressantes da vida e, em geral, é acompanhada de sintomas de ansiedade e agitação; esse tipo algumas vezes é denominado *depressão reativa*. Outros casos (cerca de 25%, algumas vezes, denominados *depressão endógena*) mostram padrão familiar, não estão relacionados com óbvios estresses externos e têm sintomatologia um tanto diferente. Essa distinção é feita clinicamente, mas há poucas evidências de que os antidepressivos mostrem seletividade significativa entre essas afecções.

O distúrbio bipolar, que geralmente aparece no início da vida adulta, é menos comum e resulta em depressão e mania oscilando durante período de algumas semanas. Pode ser difícil diferenciar o distúrbio bipolar leve da depressão unipolar. Além disso, os episódios de mania bipolar podem ser confundidos com episódios de psicose esquizofrênica (Cap. 46). Há forte tendência hereditária, mas não foram identificados genes de suscetibilidade específicos através de estudos de ligação genética de famílias afetadas ou por comparação entre indivíduos afetados e não afetados.

A depressão não pode ser atribuída à atividade neuronal alterada dentro de somente uma região cerebral; em vez disso, o circuito que liga as diferentes partes no cérebro pode estar afetado. Os estudos de imagens cerebrais indicaram que o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo podem estar envolvidos em diferentes componentes desses distúrbios.

Teorias sobre a depressão

Teoria das monoaminas

A teoria das monoaminas da depressão, que foi primeiramente proposta por Schildkraut em 1965, afirma que a depressão pode ser causada por déficit funcional de transmissores de monoaminas, norepinefrina e 5-hidroxitriptamina (5-HT), em certos locais do cérebro, enquanto a mania resulta de excesso funcional.

A hipótese das monoaminas cresceu originalmente de associações entre os efeitos clínicos de vários fármacos que causam ou amenizam os sintomas de depressão e os seus conhecidos efeitos neuroquímicos sobre transmissão monoaminérgica no cérebro. Essa evidência farmacológica, que é resumida na Tabela 47.1, dá apoio geral à hipótese das monoaminas, embora haja várias anormalidades. Tentativas para obter evidências mais diretas, pelo estudo do metabolismo das monoaminas em pacientes depressivos ou por medida das alterações no número de receptores de monoaminas no tecido cerebral após a morte, tendem a oferecer resultados inconsistentes e equivocados, e a interpretação desses estudos costuma ser problemática porque as alterações descritas não são específicas da depressão. De modo semelhante, a investigação da atividade de vias monoaminérgicas conhecidas (p. ex., as que controlam a liberação de hormônios

hipofisários) por meio de testes funcionais em pacientes depressivos também tem resultados ambíguos.

Tabela 47.1

Evidências farmacológicas que sustentam a hipótese das monoaminas na depressão

Fármaco(s)	Ação principal	Efeito em pacientes depressivos
Antidepressivos tricíclicos	Bloqueiam a captura de NE e de 5-HT	Humor ↑
Inibidores da monoamino-oxidase (MAO)	Aumentam os depósitos de NE e 5-HT	Humor ↑
Reserpina	Inibe o armazenamento de NE e 5-HT	Humor ↓
α-Metiltirosina	Inibe a síntese de NE	Humor ↓ (calmante para pacientes maníacos)
Metildopa	Inibe a síntese de NE	Humor ↓
Eletroconvulsoterapia	Aumenta as respostas do sistema nervoso central à NE e 5-HT?	Humor ↑
Triptofano (5-hidroxitriptofano)	Aumenta a síntese de 5-HT	Humor? ↑ em alguns estudos
Depleção do triptofano	Diminui a síntese de 5-HT	Induz a recidiva em pacientes tratados com ISCSs

5-HT, 5-hidroxitriptamina; NE, norepinefrina; ISCS, inibidor seletivo da captação de serotonina.

As evidências farmacológicas não possibilitam a distinção clara a ser feita entre as teorias da norepinefrina e da 5-HT para a depressão. Clinicamente, parece que os inibidores da captura da norepinefrina e da 5-HT são igualmente eficazes como antidepressivos, embora pacientes individualmente possam responder melhor a um ou a outro fármaco.

Outras evidências, em suporte da teoria monoaminérgica, é o fato de os agentes conhecidos por bloquearem a síntese de norepinefrina ou de 5-HT, diminuírem consistentemente o humor e reverterem os efeitos terapêuticos dos fármacos antidepressivos que atuam seletivamente somente nesses dois transmissores (Tabela 47.1).

Qualquer teoria sobre a depressão tem de levar em conta o fato de os efeitos bioquímicos diretos dos antidepressivos aparecerem muito rapidamente (minutos a horas), enquanto os efeitos antidepressivos levam semanas para se desenvolver. Existe situação semelhante em relação aos antipsicóticos (Cap. 46) e alguns ansiolíticos (Cap. 4), sugerindo que alterações secundárias adaptativas do cérebro, e não o efeito primário do fármaco, são responsáveis pela melhora clínica. Em lugar de pensar em deficiência de monoaminas como causadora de alterações diretas das atividades dos supostos neurônios “felizes” ou “tristes” no cérebro, devemos pensar nas monoaminas como reguladoras de efeitos tróficos de prazo mais longo, cuja evolução no tempo é paralela às alterações de humor.

Estudos recentes em voluntários saudáveis e pacientes depressivos, bem como em roedores, sugerem que os fármacos antidepressivos possam exercer efeitos agudos na

forma como a informação é processada (processamento cognitivo), levando a efeitos positivos no comportamento emocional. Embora os sujeitos possam não estar conscientes desses efeitos agudos, esses fármacos, ao alterarem os processos cognitivos, vão influenciar novas aprendizagens e comportamentos. Assim, ao longo do tempo e com a administração crônica dos medicamentos, esses efeitos desenvolvem-se até que o paciente torna-se subjetivamente consciente da melhora do humor.

Com o avanço dos métodos por neuroimagens para estudo da função dos neurotransmissores no cérebro humano vivo, como foi descrito no [Capítulo 36](#), a nossa compreensão da causa da depressão e como os fármacos podem aliviá-la devem melhorar.

Mecanismos neuroendócrinos

Têm sido feitas várias tentativas para testar o déficit funcional das vias das monoaminas na depressão. Os neurônios hipotalâmicos que controlam a função hipofisária recebem aferências noradrenérgicas e de 5-HT, que controlam a descarga dessas células. As células hipotalâmicas liberam hormônio liberador de corticotrofina (CRH, do inglês, *corticotrophin-releasing hormone*), que estimula as células hipofisárias a secretar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês, *adrenocorticotrophic hormone*), levando, por sua vez, à secreção de cortisol ([Cap. 33](#)). A concentração plasmática de cortisol geralmente é elevada nos pacientes depressivos. Outros hormônios no plasma também são afetados; por exemplo, a concentração de hormônio do crescimento se reduz e a de prolactina aumenta. Embora essas alterações sejam compatíveis com deficiências na transmissão de monoaminas, não são específicas de síndromes depressivas.

O hormônio liberador de corticotrofina distribui-se amplamente no cérebro e tem efeitos comportamentais que são distintos de suas funções endócrinas. Injetado no cérebro de animais de experimentação, o CRH simula alguns aspectos da depressão no homem, tais como diminuição da atividade, perda de apetite e aumento dos sinais de ansiedade. Além disso, as concentrações de CRH no cérebro e no líquido cerebrospinal de pacientes depressivos estão aumentadas. Portanto, a hiperfunção do CRH, bem como a hipofunção das monoaminas, pode associar-se à depressão. O aumento nos níveis de CRH está associado ao estresse e, em muitos casos, a depressão é precedida por períodos de estresse crônico.

Efeitos tróficos e neuroplasticidade

Sugere-se que a redução dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) ou o mau funcionamento de seu receptor, TrkB, desempenhem papel importante na patologia dessa condição ([Baudry et al., 2011](#)). O comportamento depressivo, geralmente, está associado à redução da expressão de BDNF, e o tratamento com antidepressivos eleva esses níveis. A glicogênio sintase quinase 3 ($GSK3\beta$) tem sido implicada na patogênese da depressão, após a sua identificação como alvo da terapêutica estabilizadora do humor com **lítio** (pág. [587](#)).

Alterações na transmissão glutamatérgica também podem estar envolvidas na depressão. Foi observado que os indivíduos que sofrem de depressão apresentam elevados níveis corticais de glutamato. O tratamento antidepressivo pode reduzir a liberação do glutamato e deprimir a função do receptor NMDA. Os efeitos dos antidepressivos na indução da potencialização de longo prazo (LTP; [Cap. 38](#)) nas sinapses glutamatérgicas no hipocampo são complexos – tanto a depressão quanto a facilitação têm sido observadas, e podem ocorrer rapidamente após a administração de antidepressivos, portanto questionando a proposta da relevância da resposta terapêutica.

Outra visão ([Racagni & Popoli, 2008](#)) é que a depressão maior associa-se à perda neuronal no hipocampo e córtex pré-frontal, e que as terapias antidepressivas de diferentes tipos atuam por inibirem ou realmente reverterem essa perda por estimularem a neurogênese.¹ Essa ideia surpreendente é apoiada por várias linhas de evidências:

- Estudos do cérebro por imagens e *post-mortem* mostram aumento ventricular e encolhimento do hipocampo e do córtex pré-frontal em pacientes depressivos, com perda de neurônios e de glia. Imagens funcionais revelam redução da atividade neuronal nessas regiões.
- Em animais, produz-se o mesmo efeito pelo estresse crônico de vários tipos ou pela administração de glicocorticoides, simulando o aumento da secreção de cortisol na depressão humana. A secreção excessiva de glicocorticoides (síndrome de Cushing; [Cap. 33](#)) costuma causar depressão.
- Em animais experimentais, os antidepressivos, ou outros tratamentos, como as eletroconvulsões (seção adiante, Terapias de Estimulação Cerebral), promovem neurogênese nessas regiões e (como no homem) restauram a atividade funcional. Impedir a neurogênese hipocampal impede os efeitos comportamentais dos antidepressivos em ratos.
- A 5-HT e norepinefrina, cujas ações são intensificadas por muitos antidepressivos, promovem neurogênese provavelmente através da ativação dos receptores 5-HT_{1A} e dos receptores α_2 -adrenérgicos, respectivamente. Esse efeito pode ser mediado pelo BDNF.



Teoria das monoaminas para a depressão

- A teoria das monoaminas, proposta em 1965, sugere que a depressão resulta de transmissão monoaminérgica funcionalmente deficiente (norepinefrina e/ou 5-hidroxitriptamina) no sistema nervoso central.
- A teoria baseou-se na capacidade de os antidepressivos conhecidos (antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino-oxidase) facilitarem a transmissão monoaminérgica, e de fármacos, como a **reserpina**, causarem depressão.
- Estudos bioquímicos sobre pacientes depressivos não sustentam claramente a hipótese das monoaminas em sua forma simples.

- Embora a hipótese das monoaminas em sua forma simples seja insuficiente como explicação de depressão, a manipulação farmacológica da transmissão de monoaminas continua a ser o enfoque terapêutico mais bem-sucedido.
- Evidências recentes sugerem que a depressão pode associar-se à neurodegeneração e à redução da neurogênese no hipocampo.
- Enfoques atuais concentram-se em outros mediadores (p. ex., hormônio liberador de corticotrofina), nas vias de transdução de sinais, em fatores de crescimento etc., mas as teorias continuam imprecisas.

- Foi demonstrado que exercícios podem promover a neurogênese em animais e ser eficaz em alguns pacientes com depressão leve a moderada.

A [Figura 47.1](#) resume os possíveis mecanismos envolvidos. Deve ser enfatizado que essas hipóteses estão longe de estarem comprovadas, mas o diagrama mostra o modo pelo qual esse campo tem progredido desde a formulação da hipótese das monoaminas, sugerindo certa variedade de possíveis alvos para a próxima geração de antidepressivos.²

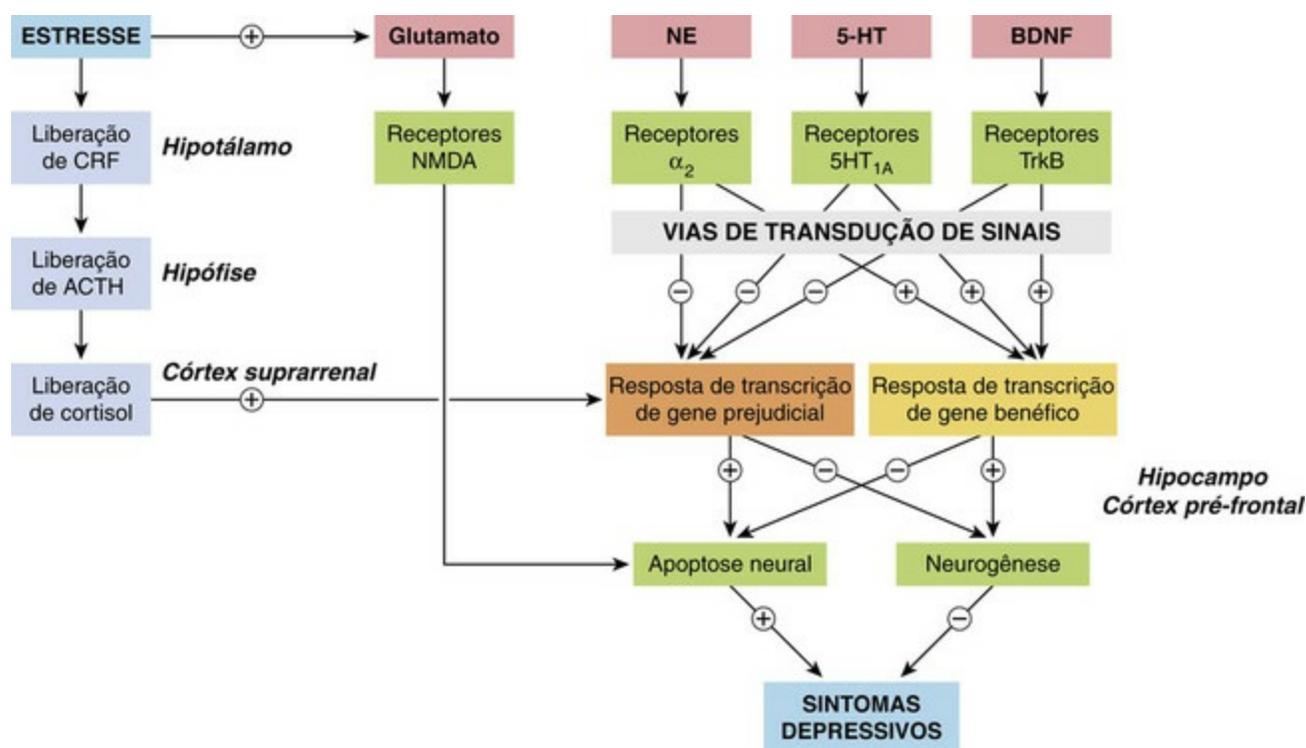


FIG. 47.1 Diagrama simplificado mostrando mecanismos que se acredita estarem envolvidos na fisiopatologia da depressão.

As principais vias pró-depressivas envolvem o eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal, que é ativado pelo estresse e, por sua vez, potencializa a ação excitotóxica do glutamato, mediada pelos receptores NMDA ([Cap. 38](#)) e altera a expressão de genes que promovem apoptose neural no hipocampo e córtex pré-frontal. As vias antidepressivas envolvem as monoaminas norepinefrina (NE) e 5-hidroxitriptamina (5-HT), que atuam sobre os receptores acoplados à proteína G, e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que atua sobre o receptor ligado a quinases (TrkB), ativando genes que protegem neurônios contra apoptose e também promovem neurogênese. Para mais detalhes, [Charney & Manji \(2004\)](#). ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRF, fator liberador de corticotrofina.

Fármacos antidepressivos

Tipos de fármacos antidepressivos

Os antidepressivos são agrupados nas seguintes categorias:

Inibidores da captura de monoaminas

- Inibidores seletivos da captura da serotonina (5-HT) (ISCSs) (p. ex., **fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, vilazodona**).
- Antidepressivos tricíclicos (ADTs) clássicos (p. ex., **imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina**). Esses variam na sua atividade e seletividade no que diz respeito à inibição da recaptção de norepinefrina e 5-HT.
- Inibidores mais recentes e misturados da captura da norepinefrina e 5-HT (p. ex., **venlafaxina** [um pouco seletiva para 5-HT, embora menos que os ISCSs], **desvenlafaxina, duloxetina**).
- Inibidores da captura da norepinefrina (p. ex., **bupropiona, reboxetina, atomoxetina**).
- A preparação da erva-de-são-joão, cujo principal ingrediente ativo é a hiperforina, tem eficácia clínica semelhante à maioria dos antidepressivos prescritos. É inibidor fraco da captura, mas também tem outras ações.³

Antagonistas do receptor da monoamina

- Fármacos como a **mirtazapina, trazodona, mianserina** são não seletivos e inibem uma variedade de receptores, inclusive os receptores α_2 -adrenérgicos e 5-HT₂. Também apresentam efeito brando sobre a captura de monoaminas.

Inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs)

- Inibidores irreversíveis não competitivos (p. ex., **fenelzina, tranilcipromina**) que não são seletivos com respeito aos subtipos MAO-A e B.
- Inibidores reversíveis seletivos para MAO-A (p. ex., **moclobemida**).



Tipos de antidepressivos

- Os principais tipos são:
 - inibidores da captura das monoaminas (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da captura da serotonina, inibidores mais recentes de norepinefrina e 5-HT)
 - antagonistas do receptor de monoamina
 - inibidores da monoamino-oxidase (MAO).
- Os inibidores da captura da monoamina atuam por inibir a captura de norepinefrina e/ou 5-HT pelas terminações nervosas monoaminérgicas.
- Os antagonistas do receptor α_2 -adrenérgico podem elevar a liberação de 5-HT indiretamente.
- Os inibidores da MAO inibem uma ou ambas as formas de MAO cerebral, assim aumentando os depósitos citosólicos de norepinefrina e 5-HT nas terminações

nervosas. A inibição da MAO do tipo A relaciona-se à atividade antidepressiva. A maioria não é seletiva; a **moclobemida** é específica para MAO-A.

- Todos os tipos de antidepressivos levam pelo menos duas semanas para produzir efeitos benéficos, embora seus efeitos farmacológicos ocorram imediatamente, indicando que as alterações adaptativas secundárias são importantes.
- Evidências recentes sugerem que os antidepressivos podem atuar por aumento da neurogênese no hipocampo e em outras áreas do cérebro.

Agonista do receptor da melatonina

- A **agomelatina** é um agonista dos receptores MT_1 e MT_2 da melatonina e um antagonista fraco do $5-HT_{2C}$.

A [Tabela 47.2](#) resume as principais características desses tipos de fármacos. Também deve ser feita menção da eletroconvulsoterapia (ECT), terapia eletromagnética, estimulação cerebral profunda e estimulação vaga, que são eficazes e, geralmente, atuam mais rapidamente que os antidepressivos (pág. 585).

Tabela 47.2

Tipos de antidepressivos e suas características

Tipo e exemplos	Ação(ões)	Efeitos adversos	Risco de superdosagem	Farmacocinética	Observações
Inibidores da captura de monoaminas					
(1) ISCSs	Todos altamente seletivos para 5-HT	Náuseas, diarreia, agitação, insônia, anorgasmia Inibem metabolismo de outros fármacos e, portanto, risco de interações	Baixo risco de superdosagem, mas não devem ser usados em combinação com inibidores da MAO	–	–
Fluoxetina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ longa (24-96 h)	–
Fluvoxamina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18-24 h	Menos náuseas do que com outros ISCSs
Paroxetina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18-24 h	Reação de abstinência
Citalopram	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24-36 h	–
Escitalopram	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24-36 h	Isômero S ativo do citalopram Menos efeitos adversos relatados
Vilazodona	Como acima. Também apresenta	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 25 h	–

	atividade agonista parcial do receptor 5-HT _{1A}				
Sertralina	Como acima	Como acima	Como acima	t _{1/2} 24-36 h	–
(2) Grupo ADTs clássicos^a	Inibição da captura de NE/5-HT	Sedação Efeitos anticolinérgicos (boca seca, constipação, visão embaçada, retenção urinária etc.) Hipotensão postural Crises convulsivas Impotência Interação com depressores do SNC (especialmente álcool, inibidores da MAO)	Arritmias ventriculares Alto risco em combinação com depressores do SNC	–	Antidepressivos de “primeira geração”, ainda amplamente usados, embora compostos recentes geralmente tenham menos efeitos adversos e baixo risco com superdosagem
Imipramina	Não seletiva Convertida em desipramina	Como acima	Como acima	t _{1/2} 4-18 h	–
Desipramina	Seletiva para NE	Como acima	Como acima	t _{1/2} 12-24 h	–
Amitriptilina	Não seletiva	Como acima	Como acima	t _{1/2} 12-24 h; convertida em nortriptilina	Amplamente usada, e também para a dor neuropática (Cap. 42)
Nortriptilina	Seletiva para NE (levemente)	Como acima	Como acima	t _{1/2} longo (24-96 h)	Longa duração, menos sedativa
Clomipramina	Não seletiva	Como acima	Como acima	t _{1/2} 18-24 h	Também usada em distúrbios de ansiedade
(3) Outros inibidores da captura de NE/5-HT					
Venlafaxina	Inibidor fraco e não seletivo da captura de NE/5-HT Também efeitos não seletivos de bloqueio de receptores	Como ISCSs Efeitos de retirada comuns e problemáticos se houver omissão de doses	Segura em superdosagem	t _{1/2} curto (~ 5 h) Convertida em desvenlafaxina, que inibe a captura de NE	Supostamente de ação mais rápida que os outros antidepressivos e de melhor eficácia em pacientes “resistentes ao tratamento” Geralmente classificada como bloqueador não seletivo de captura de NE/5-HT, embora dados <i>in vitro</i> mostre seletividade por

					5-HTT
Duloxetina	Potente inibidor não seletivo de NE/5-HT Sem ação sobre os receptores de monoaminas	Menos efeitos adversos do que a venlafaxina Sedação, tonturas, náuseas Disfunção sexual	Ver os ISCSs anteriores	$t_{1/2} \sim 14$ h	Também usada no tratamento de incontinência urinária (Cap. 29) e em distúrbios de ansiedade
Erva-de-são-joão (princípio ativo: hiperforina)	Discreta inibição não seletiva da captura de NE/5-HT Também efeitos bloqueadores não seletivos de receptores	Poucos efeitos adversos relatados Risco de interações medicamentosas em razão de aumento do metabolismo do fármaco (p. ex., perda de eficácia de ciclosporina, antidiabéticos etc.)		$t_{1/2} \sim 12$ h	Disponível em forma de extrato vegetal integral Semelhante a outros antidepressivos, com menores efeitos adversos agudos, mas com risco de interações medicamentosas importantes

Inibidores seletivos da NE

Bupropiona	Inibidor seletivo da captura de NE sobre 5-HT, mas também inibe a captura de dopamina Convertida em metabólitos ativos (p. ex., radafaxina)	Cefaleia, boca seca, agitação, insônia	Crises convulsivas em altas doses	$t_{1/2} \sim 12$ h Meia-vida plasmática ~ 20 h	Usada na depressão associada à ansiedade Formulação de liberação lenta usada para tratar a dependência de nicotina (Cap. 49)
Maprotilina	Inibidor seletivo da captura da NE	Como ADTs; sem vantagens significativas	Como ADTs	$t_{1/2}$ longa ~ 40 h	Sem vantagens significativas sobre ADTs
Reboxetina	Inibidor seletivo da captura de NE	Tontura Insônia Efeitos anticolinérgicos	Efeitos anticolinérgicos (baixo risco de arritmias cardíacas)	$t_{1/2} \sim 12$ h	Mais segura e menos efeitos adversos do que os ADTs Atualmente, a atomoxina é usada principalmente para o tratamento de ADHD (Cap. 48)

(4) Antagonistas do receptor da monoamina

Mirtazapina	Bloqueia os receptores α_2 , 5-HT _{2C} e 5-HT ₃	Boca seca Sedação Ganho de peso	Sem interações medicamentosas importantes	$t_{1/2}$ 20-40 h	Relata-se que tem início de ação mais rápido que os outros antidepressivos
-------------	--	---------------------------------------	---	-------------------	--

Trazodona	Bloqueia 5-HT _{2A} e 5-HT _{2C} e também os receptores H ₁ Fraco inibidor da captura de 5-HT (aumenta a liberação de NE/5-HT)	Sedação Hipotensão Disritmias cardíacas	Segura na superdosagem	t _{1/2} 6-12 h	Nefazodona é semelhante
Mianserina	Bloqueia os receptores α ₁ , α ₂ , 5-HT _{2A} e H ₁	Efeitos antimuscarínicos e cardiovasculares mais leves que os dos ADTs Agranulocitose, anemia falciforme	–	t _{1/2} 10-35 h	Necessário hemograma nos estágios iniciais do uso
Inibidores da MAO	Inibem MAO-A e/ou MAO-B Compostos mais antigos têm duração de ação longa em razão de ligação covalente com enzima				
Fenzina	Não seletiva	“Reação ao queijo” em alimentos que contêm tiramina (ver texto) Efeitos adversos anticolinérgicos Hipotensão Insônia Ganho de peso Lesão hepática (rara)	Muitas interações (ADTs, opioides, fármacos simpatomiméticos) – risco de hipertensão grave devido à “reação ao queijo”	t _{1/2} 1-2 h Longa duração de ação por ligar-se de forma irreversível	–
Tranilcipromina	Não seletiva	Como a fenotiazina	Como a fenotiazina	t _{1/2} 1-2 h Longa duração de ação por ligar-se de forma irreversível	–
Isocarboxazida	Não seletiva	Como a fenotiazina	Como a fenotiazina	Longo t _{1/2} ~ 36 h	–
Moclobemida	Seletiva para MAO-A Ação curta	Náuseas, insônia, agitação	As interações são menos graves que com outros inibidores da MAO; não foram relatadas “reações ao queijo”	t _{1/2} 1-2 h	Alternativa mais segura que aos primeiros inibidores da MAO
Agonista da melatonina					
Agomelatina	Agonista dos receptores MT ₁ e MT ₂ . Fraco antagonismo 5-	Cefaleias, vertigens, sonolência, fadiga, distúrbios do sono, ansiedade, náuseas,	Dados disponíveis limitados no presente	t _{1/2} 1-2 h	Não deve ser combinada com etanol Normalmente

HT_{2c}distúrbios GI,
transpiraçãotomada uma vez
por dia, antes de
dormir

5-HT, 5-hidroxitriptamina; ADHD, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; SNC, sistema nervoso; MAO, monoamino-oxidase; NE, norepinefrina; ISCS, inibidor seletivo da captação de setoronina; ADTs, antidepressivos tricíclicos.

*Outros ADTs incluem dosulepina, doxepina, lofepramina, trimipramina.

Teste de fármacos antidepressivos

Modelos animais

O progresso em revelar os mecanismos neuroquímicos é, como em tantas áreas da psicofarmacologia, limitado pela falta de bons modelos animais da afecção clínica. Não há afecção animal conhecida correspondente à afecção hereditária da depressão no homem, mas foram descritos vários procedimentos que produzem em animais estados comportamentais (retraimento da interação social, perda de apetite, redução da atividade motora etc.) típicos da depressão humana (Neumann *et al.*, 2011; O'Leary & Cryan, 2013). A utilização de camundongos geneticamente modificados (p. ex., sem transportadores 5-HT) para mimetizar diferentes aspectos dessa alteração pode fornecer modelos úteis. Entretanto, a similaridade desses modelos animais à depressão humana é questionável.

Testes em seres humanos

Clinicamente, o efeito dos antidepressivos geralmente é medido por escala de classificação subjetiva, como a Escala de Hamilton, com 17 itens. A depressão clínica assume muitas formas, e os sintomas variam entre os pacientes e com o passar do tempo. A quantificação, portanto, é difícil, e os muitos ensaios clínicos com antidepressivos, em geral, mostram efeitos um tanto fracos depois de se levar em conta grandes respostas ao placebo. Também há elevado grau de variação individual, sendo que 30-40% dos pacientes deixam de mostrar melhora, possivelmente em razão de fatores genéticos (seção Eficácia Clínica, mais adiante).

Mecanismo de ação dos antidepressivos

Alterações adaptativas crônicas

Devido à discrepância entre o rápido início dos efeitos neuroquímicos dos fármacos antidepressivos e do início demorado de seus efeitos antidepressivos, têm-se realizado esforços para determinar se os benefícios terapêuticos ocorrem devido a lentas alterações adaptativas induzidas pela exposição crônica a esses fármacos (Racagni & Popoli, 2008).

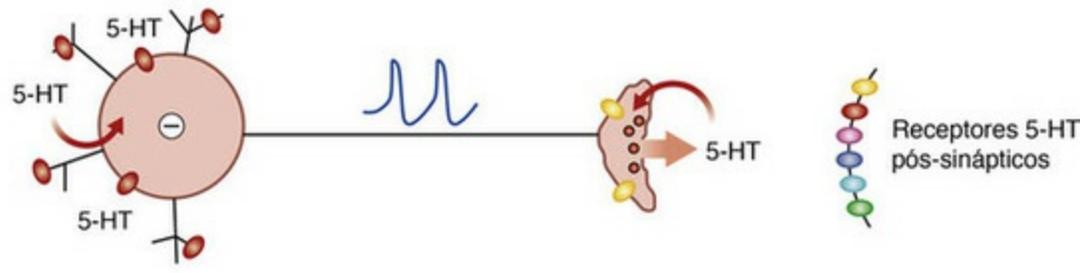
Esse enfoque levou à descoberta de que certos receptores de monoaminas, em particular os receptores β_1 e α_2 adrenérgicos, são consistentemente infrarregulados após o tratamento crônico com antidepressivos e, em alguns casos, também pela terapia eletroconvulsiva. Isso pode ser demonstrado em animais de experimentação pela redução no número de pontos de ligação, bem como pela redução da resposta funcional aos

agonistas (p. ex., estimulação da formação de AMPc pelos agonistas dos receptores β -adrenérgicos). Provavelmente, também ocorre infrarregulação no homem, visto que as respostas endócrinas à **clonidina**, agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, são reduzidas pelo tratamento em longo prazo com antidepressivos. No entanto, a relevância desses achados, quanto à resposta antidepressiva, não está clara. A perda de receptores β -adrenérgicos, como fator para amenizar a depressão, não se encaixa confortavelmente na teoria, porque os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos não são antidepressivos.

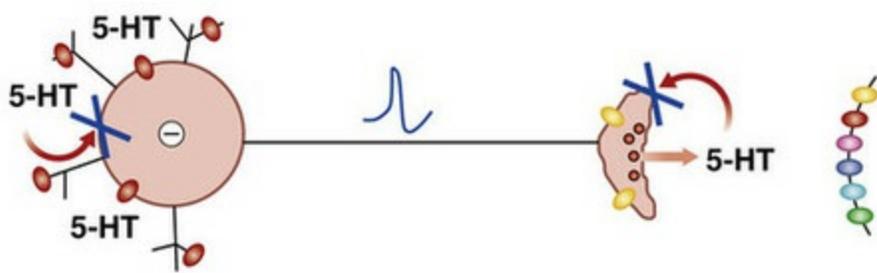
Em relação à administração aguda, deveríamos esperar a inibição da captura da 5-HT (p. ex., pelo ISCS) para elevar o nível de 5-HT na sinapse, através da inibição da captura deste para o terminal neural. Entretanto, foi observado que o aumento nos níveis de 5-HT sinápticos é menor que o esperado. Isso ocorre em razão da ativação aumentada de 5-HT_{1A} nos receptores do soma e os dendritos dos neurônios da rafe inibem esses neurônios e, assim, reduzem a liberação de 5-HT (Fig. 47.2A), anulando, em certa medida, seu efeito inibitório sobre a captação de 5-HT para o interior dos terminais nervosos. Em um tratamento prolongado com esses fármacos, a elevação dos níveis de 5-HT na região somatodendrítica dessensibiliza os receptores 5-HT_{1A}, reduzindo seu efeito inibitório sobre a liberação de 5-HT pelos terminais nervosos. A necessidade de dessensibilizar os receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos poderia assim explicar, em parte, o início lento da ação antidepressiva dos inibidores da captação de 5-HT.

A

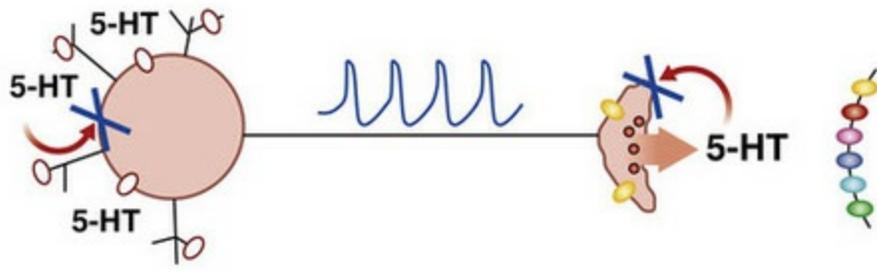
Ausência



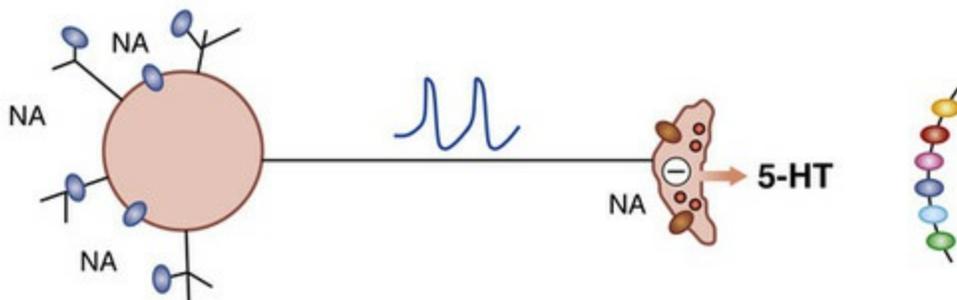
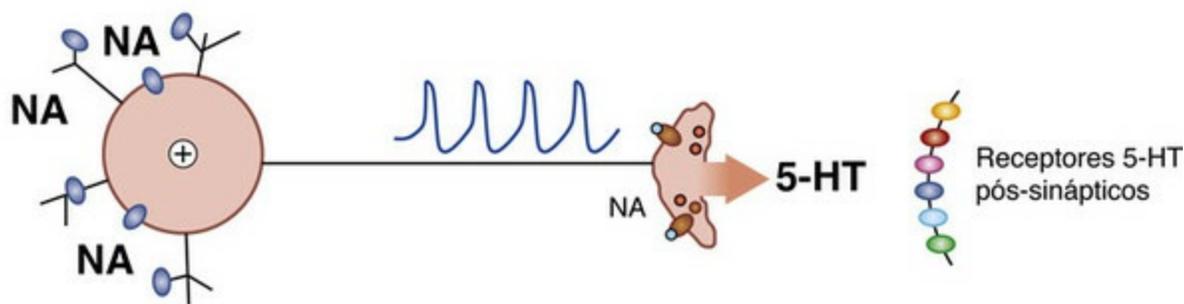
Inibição aguda da captura de 5-HT



Inibição crônica da captura de 5-HT



- receptor 5-HT_{1A}
- receptor 5-HT_{1A} dessensibilizado
- receptor 5-HT_{1B/D}

B**Ausência****Na presença de antagonista dos receptores α_2 -adrenérgicos**

- receptor α_1 -adrenérgico
- receptor α_2 -adrenérgico pós-sináptico
- antagonista ligado ao receptor α_2 -adrenérgico

FIG. 47.2 Controle da liberação de 5-HT.

[A] A liberação de 5-HT é controlada pela ação inibitória de 5-HT sobre os receptores somatodendríticos 5-HT_{1A}. A inibição aguda da captação de 5-HT resulta no aumento nos níveis extracelulares de 5-HT, porém isso aumenta a inibição somatodendrítica mediada pelos receptores 5-HT_{1A} e, portanto, os níveis sinápticos de 5-HT não aumentam tanto quanto o esperado. Os receptores 5-HT_{1A} eventualmente dessensibilizam-se, resultando na redução da inibição e consequente aumento da liberação de 5-HT. **[B]** A liberação de 5-HT é controlada tanto pela ação excitatória da norepinefrina (NE) nos receptores somatodendríticos α_1 -adrenérgicos quanto pela ação inibitória sobre os receptores α_2 -adrenérgicos nas terminações nervosas serotonérgicas. O bloqueio dos receptores α_2 -adrenérgicos nos neurônios noradrenérgicos (não mostrado) aumenta a liberação de norepinefrina, resultando em posterior excitação dos neurônios serotonérgicos, enquanto o bloqueio dos receptores α_2 -adrenérgicos nos neurônios serotonérgicos remove a inibição pré-sináptica, resultando, portanto, no aumento da liberação de 5-HT.

Controle noradrenérgico da liberação de 5-HT

O bloqueio dos autorreceptores pré-sinápticos α_2 nas terminações nervosas noradrenérgicas, ao longo do sistema nervoso central (SNC), reduzirá o mecanismo de retroalimentação negativa da liberação de norepinefrina e, portanto, aumentará a

liberação futura de norepinefrina (Caps. 14 e 37). Além disso, os antagonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos podem, indiretamente, aumentar a liberação de 5-HT.

O efeito de um antagonista de receptor α_2 -adrenérgico sobre a norepinefrina sináptica e sobre os níveis de 5-HT seria rápido no início e, portanto, essas mudanças, de alguma forma, devem induzir outras respostas adaptativas mais lentas que dariam origem ao demorado desenvolvimento do efeito dos antidepressivos.

Expressão gênica e neurogênese

Mais recentemente, o principal interesse encontra-se nas vias de sinalização intracelular, alterações na expressão gênica e sobre a neurogênese. Tem sido dada muita atenção sobre como os antidepressivos poderiam ativar o fator de transcrição CREB, uma proteína de ligação ao elemento de resposta relacionado com o AMPc. O papel de outros fatores transcricionais, como os da família Fos e NF- κ B, foram estudados menos exaustivamente. Como descrito anteriormente, muitos fármacos antidepressivos parecem promover a neurogênese no hipocampo, um mecanismo que poderia ser responsável pelo lento desenvolvimento do efeito terapêutico. O papel do aumento da norepinefrina sináptica e dos níveis de 5-HT na indução de alterações na expressão gênica e na neurogênese, e o mecanismo envolvido, ainda precisam ser esclarecidos.

Inibidores da captura de monoamina

Inibidores seletivos da captura de 5-hidroxitriptamina (iscss)

Esse é o grupo de antidepressivos mais frequentemente prescrito. Inclui como exemplos a **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **paroxetina**, **citalopram**, **escitalopram** e **sertralina** (Tabela 47.2). Além de demonstrar seletividade em relação à captação de 5-HT, especialmente à norepinefrina (Fig. 47.3), eles são menos propensos, do que os ADTs, em causar efeitos adversos anticolinérgicos, sendo menos perigosos na superdosagem. Em contraste com os IMAOs, não provocam “reação do queijo”. Eles são também utilizados para tratar distúrbios da ansiedade (Cap. 44) e ejaculação precoce. A **vortioxetina**, recentemente aprovada nos EUA, é um novo ISCS que também apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, e é um antagonista dos receptores 5-HT_{3A} e 5-HT₇.

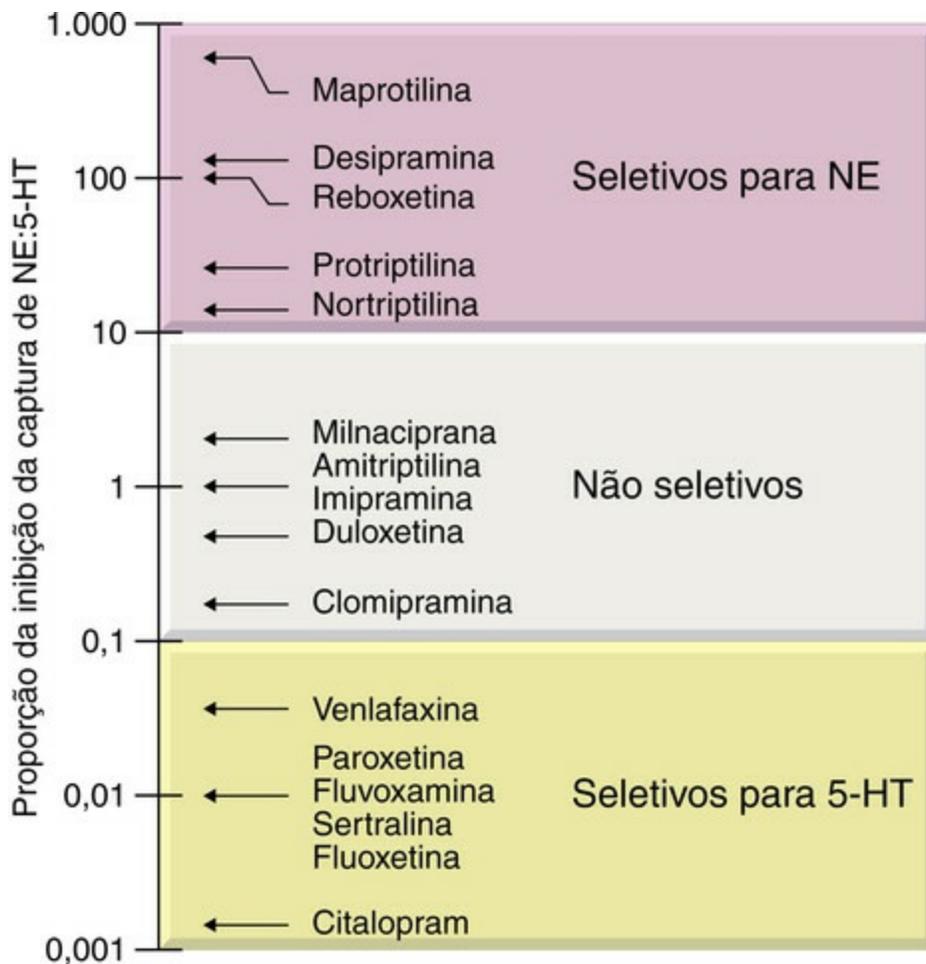


FIG. 47.3 Seletividade de inibição da captura de norepinefrina (NE) e 5-HT por vários antidepressivos.

Alguns pacientes podem responder mais favoravelmente a um ISCS que outros. Isso pode refletir outras propriedades farmacológicas de cada fármaco individual, já que nenhum é desprovido de ações próprias. A fluoxetina apresenta atividade antagonista 5-HT_{2C}, propriedade que compartilha com outros antidepressivos não ISCS, como a **mirtazapina**. A sertralina é inibidor fraco da captura de dopamina. O escitalopram é o isômero *S* do citalopram racêmico. Não apresenta a atividade anti-histamínica e a capacidade inibitória de CYP2D6 do isômero *R*.

Aspectos farmacocinéticos

Os ISCSs são bem absorvidos quando administrados por via oral, e a maioria possui meia-vida plasmática de 18-24 horas (a fluoxetina atua por mais tempo: 24-96 h). A paroxetina e a fluoxetina não são utilizadas em combinação com os ADTs por receio de aumentar a toxicidade dos ADTs, já que inibem o metabolismo hepático através da interação com CYP2D6.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos comuns incluem náuseas, anorexia, insônia, perda da libido e friidez.⁴ Alguns desses efeitos adversos são resultantes do aumento da estimulação dos receptores 5-HT pós-sinápticos, como resultado de os fármacos aumentarem os níveis extracelulares de 5-HT. Isso pode ser tanto estimulação do tipo de receptor errado de 5-

HT (p. ex., receptores 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄), quanto estimulação do mesmo receptor que fornece o benefício terapêutico (p. ex., receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A}), porém na região cerebral errada (*i. e.*, o aumento da estimulação dos receptores de 5-HT pode resultar tanto em respostas terapêuticas quanto adversas).

Em combinação com IMAOs ou ISCSs podem causar a “síndrome da serotonina”, caracterizada por tremores, hipertermia e colapso cardiovascular, que podem levar à morte.

Existem relatos de aumento de agressão e, ocasionalmente, violência, em pacientes tratados com fluoxetina, porém isso não foi confirmado em estudos controlados. A utilização dos ISCSs não é recomendada para o tratamento de depressão em crianças com idade inferior a 18 anos, nas quais a eficácia é duvidosa e os efeitos adversos, incluindo excitação, insônia e agressão nas primeiras semanas de tratamento, podem ocorrer. A possibilidade de maior tendência suicida é preocupante nessa faixa etária (pág. 586).

Apesar das aparentes vantagens dos inibidores de captura de 5-HT sobre os ADTs em termos de efeitos adversos, os resultados combinados de muitos testes mostraram pequena diferença, no geral, em termos de aceitação do paciente (Song *et al.*, 1993; Cipriani *et al.*, 2009).

São relativamente seguros na superdosagem, em comparação aos ADTs (págs. 580-581), mas podem prolongar o intervalo QT cardíaco, dando lugar a arritmias ventriculares (Cap. 21) e risco de morte súbita (Jolly *et al.*, 2009).

Os inibidores da captura da 5-HT são utilizados para uma variedade de outros distúrbios psiquiátricos, assim como para depressão, incluindo ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo (Cap. 44).

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs; **imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina**) ainda são amplamente utilizados. Estão, contudo, longe do ideal na prática, e foi a necessidade de fármacos que atuem mais rápida e confiavelmente, que produzam menor quantidade de efeitos adversos e sejam menos prejudiciais na superdosagem que levou à introdução de inibidores da captura de 5-HT mais modernos e outros antidepressivos.

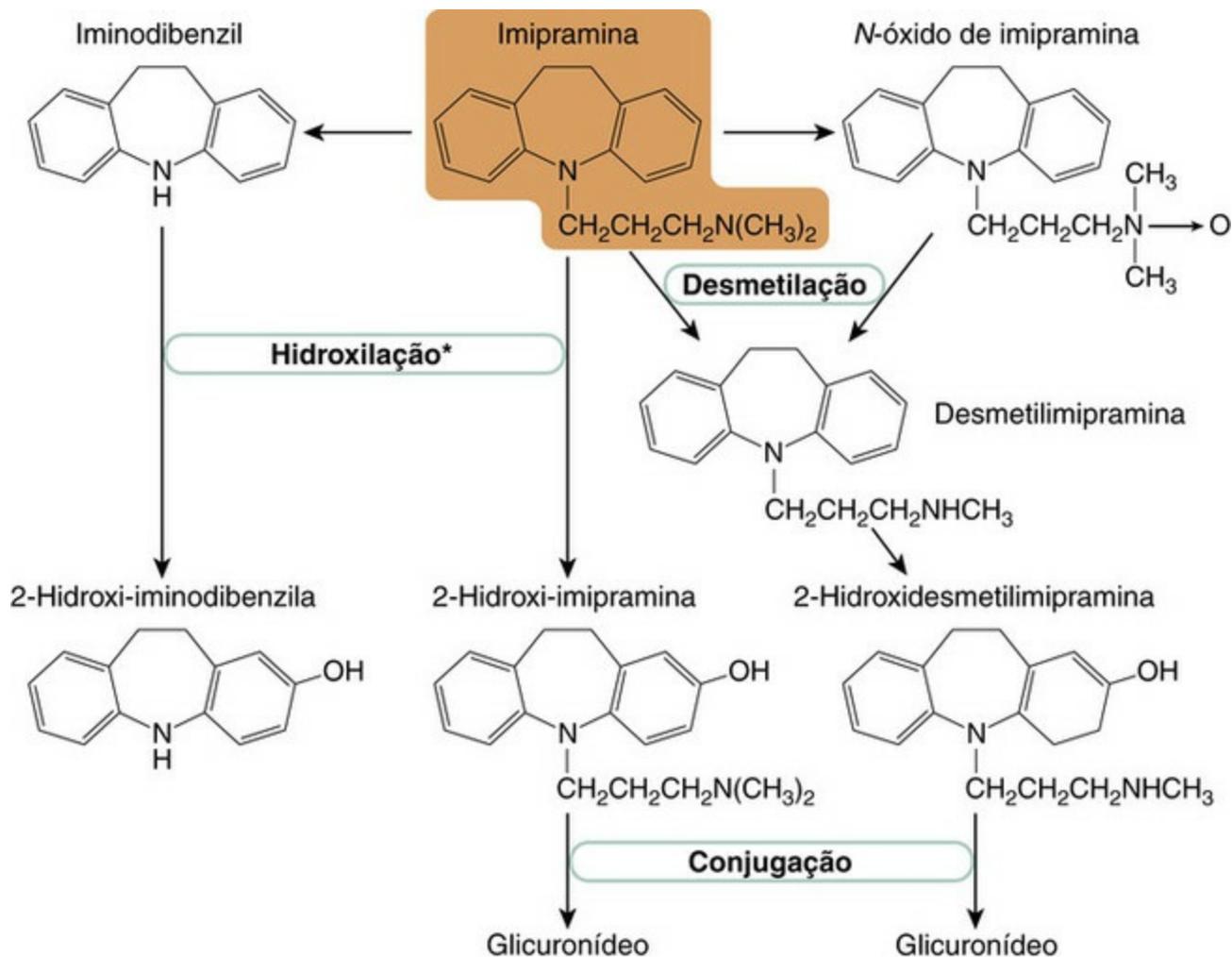


Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISCSs)

- Exemplos incluem fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram.
- As ações dos antidepressivos são semelhantes em eficácia e tempo de duração às dos ADTs.
- A toxicidade aguda (especialmente a cardiotoxicidade) é menor que a dos IMAOs ou ADTs, portanto, reduz-se o risco na superdosagem.

- Os efeitos adversos incluem náuseas, insônia e disfunção sexual. Os ISCSs são menos sedativos e têm menor quantidade de efeitos adversos antimuscarínicos que os ADTs mais antigos.
- Não provocam reações alimentares, mas pode ocorrer a perigosa “reação da serotonina” (hipertermia, rigidez muscular, colapso cardiovascular) se administrados com IMAO.
- Há preocupação sobre o uso de ISCSs em crianças e adolescentes em razão dos relatos de aumento dos pensamentos suicidas no início do tratamento.
- Usados também para algumas indicações psiquiátricas, como, por exemplo, ansiedade.

Os ADTs têm estrutura estreitamente relacionada com a dos fenotiazínicos ([Cap. 46](#)) e foram inicialmente sintetizados (em 1949) como antipsicóticos em potencial. Vários são aminas terciárias e são desmetilados bem rapidamente *in vivo* ([Fig. 47.4](#)) às aminas secundárias correspondentes (p. ex., imipramina para desipramina, amitriptilina para nortriptilina), que são, elas próprias, ativas e podem ser administradas como fármacos por si mesmas. Outros derivados tricíclicos com estruturas de ligações um pouco modificadas incluem a **doxepina**. As diferenças farmacológicas entre esses fármacos não são muito grandes e relacionam-se principalmente com seus efeitos adversos, que são discutidos adiante.



*Hidroxição catalisada por CYP2D6

FIG. 47.4 Metabolismo da imipramina, que é típico do de outros antidepressivos tricíclicos. A enzima de hidroxilação, CYP2D6, está sujeita a polimorfismo genético, que pode ser responsável por variação individual em resposta aos antidepressivos tricíclicos (Cap. 11).

Alguns ADTs também são usados para tratar dor neuropática (Cap. 42).

Mecanismo de ação

Como foi discutido anteriormente, o principal efeito imediato dos ADTs é bloquear a captura das aminas pelas terminações nervosas, por competição pelo ponto de ligação do transportador de aminas (Cap. 14). A maioria dos ADTs inibe a captura de norepinefrina e de 5-HT (Fig. 47.3), mas tem muito menos efeito sobre a captura de dopamina. Sugere-se que a melhora dos sintomas emocionais reflita principalmente aumento na transmissão mediada por 5-HT, enquanto o alívio dos sintomas biológicos resulte da facilitação da transmissão noradrenérgica. A interpretação torna-se difícil pelo fato de os principais metabólitos dos ADTs possuírem considerável atividade farmacológica (em alguns casos mais que a do fármaco de origem) e costumarem diferir do fármaco de origem com respeito à sua seletividade pela norepinefrina/5-HT (Tabela 47.3).

Tabela 47.3

Inibição da captura neuronal de norepinefrina e de 5-HT por antidepressivos tricíclicos e de seus metabólitos

Fármaco/metabólito	Captação de NE	Captação de 5-HT
Imipramina	+++	++
Desmetilimipramina (DMI) (também conhecido por desipramina)	++ ++	+
Hidroxi-DMI	+++	-
Clomipramina (CMI)	++	+++
Desmetil-CMI	+++	+
Amitriptilina (AMI)	++	++
Nortriptilina (desmetil-AMI)	+++	++
Hidroxinortriptilina	++	++

Além de seus efeitos sobre a captura de aminas, a maioria dos ADTs afeta outros receptores, incluindo os receptores colinérgicos muscarínicos, os receptores de histamina e os receptores de 5-HT. Os efeitos antimuscarínicos dos ADTs não contribuem para seus efeitos antidepressivos, mas são responsáveis por vários efeitos adversos (mais adiante).

Efeitos adversos

Em indivíduos não depressivos, os ADTs causam sedação, confusão e falta de coordenação motora. Esses efeitos ocorrem também nos pacientes com depressão nos primeiros dias de tratamento, mas tendem a ir desaparecendo em 1-2 semanas, quando se desenvolve o efeito antidepressivo.

Os antidepressivos tricíclicos produzem alguns efeitos adversos problemáticos, principalmente em razão da interferência no controle autonômico.

Os efeitos anti-muscarínicos incluem boca seca, visão embaçada, constipação e retenção urinária. Esses efeitos são pronunciados com a amitriptilina e muito mais fracos com a desipramina. Ocorre hipotensão postural com os ADTs. Isso pode parecer anômalo para fármacos que aumentam a transmissão adrenérgica e possivelmente resulta de um efeito sobre a transmissão adrenérgica no centro vasomotor bulbar. O outro efeito adverso comum é a sedação, e a longa duração de ação significa que o desempenho diurno costuma ser afetado por sonolência e dificuldade para se concentrar.

Os ADTs, particularmente em superdosagem, podem causar arritmias ventriculares associadas ao prolongamento do intervalo QT (Cap. 21). As doses terapêuticas habituais dos ADTs aumentam um pouco, porém de maneira significativa, o risco de morte súbita de causa cardíaca.

Interações com outros fármacos

Os ADTs têm particular probabilidade de causar efeitos adversos quando administrados juntamente com outros fármacos (Cap. 57). Eles dependem do metabolismo hepático, por enzimas dos citocromos microssomais P450 (CYP), para a eliminação e este pode ser

inibido por fármacos competidores (p. ex., fármacos antipsicóticos e alguns esteroides).

Os ADTs potencializam os efeitos do álcool e dos anestésicos por motivos que não são bem compreendidos, e têm ocorrido mortes em decorrência disso, havendo depressão respiratória grave após consumo mais intenso de bebidas alcoólicas. Os ADTs também interferem na ação de vários anti-hipertensivos (Cap. 22), com consequências potencialmente perigosas, de modo que seu uso nos hipertensos exige monitoração constante.

Toxicidade aguda

Os ADTs são perigosos em superdosagem e eram comumente usados em tentativas de suicídio, o que foi um fator importante que levou à introdução de antidepressivos mais seguros. Os principais efeitos são sobre o sistema nervoso central e o coração. O efeito inicial da superdosagem de ADT é causar excitação e delírio, que podem ser acompanhados de convulsões. Isso é seguido de coma e depressão respiratória, durando alguns dias. Os efeitos atropínicos são pronunciados, incluindo boca e pele secas, midríase e inibição do intestino e da bexiga. Os anticolinesterásicos eram usados para contrapor-se aos efeitos atropínicos, mas já não são recomendados. São comuns as arritmias cardíacas, e pode ocorrer morte súbita (rara) por fibrilação ventricular.

Aspectos farmacocinéticos

Os ADTs são todos rapidamente absorvidos quando administrados por via oral e ligam-se fortemente à albumina plasmática, a maioria deles permanecendo 90-95% ligados em concentrações plasmáticas terapêuticas. Também se ligam aos tecidos extravasculares, o que é responsável por seus volumes de distribuição em geral elevados (geralmente 10-50 l/kg; Cap. 8) e taxas baixas de eliminação. O sequestro extravascular, juntamente com a forte ligação às proteínas plasmáticas, significa que a hemodiálise não tem efeito como meio de aumentar a eliminação do fármaco.

Os ADTs são metabolizados no fígado por duas vias principais, N-desmetilação e hidroxilação de anel (Fig. 47.4). Os metabólitos desmetil e hidroxilado comumente retêm a atividade biológica (Tabela 47.3). Durante tratamento prolongado com ADTs, a concentração plasmática desses metabólitos geralmente é comparável à do fármaco de origem, embora haja ampla variação entre os indivíduos. A inativação dos fármacos ocorre pela conjugação dos metabólitos hidroxilados com glicuronídeo, sendo os mesmos eliminados na urina.

As meias-vidas totais para eliminação dos ADTs, em geral, são longas, variando de 10 a 20 horas para a imipramina e a desipramina, a cerca de 80 horas para a **protriptilina**. São ainda mais longas nos idosos. Portanto, é possível o acúmulo gradual, levando ao desenvolvimento lento de efeitos adversos. A relação entre as concentrações plasmáticas e o efeito terapêutico não é simples. Na verdade, um estudo com a nortriptilina (Fig. 47.5) mostrou que a concentração plasmática muito elevada realmente reduz o efeito antidepressivo e há uma “janela terapêutica” estreita.

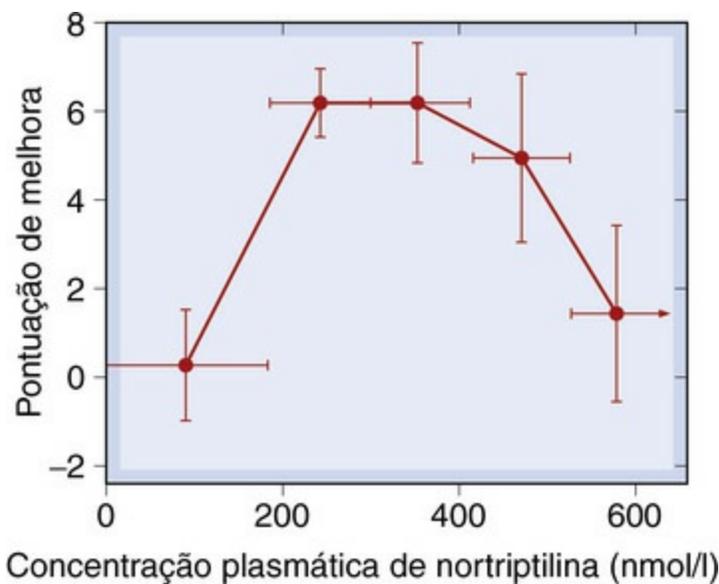


FIG. 47.5 "Janela terapêutica" para a nortriptilina.

O efeito antidepressivo, determinado por escalas de classificação subjetiva, é ótimo em concentrações plasmáticas entre 200 nmol/l e 400 nmol/l e declina em níveis mais elevados.

Inibidores da captação de serotonina e norepinefrina (ICSNs)

Esses fármacos são relativamente não seletivos para a captação de 5-HT e NE. Incluem a **venlafaxina**, **desvenlafaxina** e **duloxetina** (Tabela 47.2). Esses fármacos antidepressivos têm sido extensivamente utilizados, devido às reivindicações dos fabricantes da maior eficácia terapêutica e do baixo perfil de efeitos adversos, cuja evidência é bastante fraca.

À medida que se aumenta a dose de venlafaxina, sua eficácia também aumenta, o que foi interpretado como demonstração de que sua pequena ação para inibir a captura de norepinefrina pode ser adicionada à sua ação de inibição da captura de 5-HT em doses mais baixas; essa combinação oferece benefício terapêutico adicional. Todos são oralmente ativos; a venlafaxina está disponível em formulação de liberação lenta, o que reduz a incidência de náuseas. A venlafaxina, a desvenlafaxina e a duloxetina são eficazes sobre alguns distúrbios de ansiedade (Cap. 44). A desvenlafaxina pode ser útil para o tratamento de alguns sintomas da pré-menopausa, como ondas de calor e insônia. A duloxetina também é utilizada para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia (Cap. 42) e de incontinência urinária.



Antidepressivos tricíclicos

- Os antidepressivos tricíclicos são quimicamente relacionados com os fenotiazínicos, e alguns têm ações não seletivas de bloqueio de receptores.
- Exemplos importantes são a **imipramina**, a **amitriptilina** e a **clomipramina**.
- A maioria tem ação longa, e eles costumam ser convertidos em metabólitos ativos.
- Efeitos adversos importantes: sedação (bloqueio de H_1); hipotensão postural (bloqueio dos receptores α -adrenérgicos); boca seca, visão embaçada, constipação (bloqueio muscarínico); ocasionalmente, mania e convulsões. Risco de arritmias

ventriculares.

- Perigosos em superdosagem aguda: confusão e mania, arritmias cardíacas.
- Passíveis de interagir com outros fármacos (p. ex., álcool, anestésicos, hipotensores e anti-inflamatórios não esteroidais; não devem ser administrados com inibidores da monoamino-oxidase).
- Usados também para tratar dor neuropática.

A venlafaxina e a duloxetina são metabolizadas por CYP2D6. A venlafaxina é convertida em desvenlafaxina, que apresenta maior inibição da captura de norepinefrina. Os efeitos adversos desses fármacos – principalmente devido ao aumento da ativação de receptores adrenérgicos – incluem cefaleia, insônia, disfunção sexual, boca seca, tontura, sudorese e perda de apetite. No caso de superdosagem, os sintomas mais comuns são depressão do SNC, toxicidade por serotonina, convulsão e anormalidades na condução cardíaca. Foi descrito que a duloxetina é hepatotóxica e, portanto, é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática.

Outros inibidores da captura de norepinefrina

A **bupropiona** inibe tanto a captura de norepinefrina quanto a de dopamina (mas não de 5-HT); porém, ao contrário da cocaína e da anfetamina (Cap. 48), não induz euforia e, até o momento, não demonstrou nenhum potencial de uso abusivo. É metabolizada em metabólitos ativos. Também é utilizada para o tratamento de dependência de nicotina (Cap. 49). Em doses mais elevadas pode induzir convulsões. A **reboxetina** e a **atomoxetina** são inibidores altamente seletivos da captura de norepinefrina, mas sua eficácia na depressão é menor que a dos ADTs. A atomoxetina está aprovada para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (Cap. 48).



Outros inibidores da captura de monoaminas

- A **venlafaxina** é um inibidor da captura de 5-HT, porém menos seletiva para 5-HT em relação à norepinefrina que os ISCSs. É metabolizada em **desvenlafaxina**, que também possui efeito antidepressivo.
 - A **duloxetina** inibe a captura de norepinefrina e de 5-HT.
 - A **bupropiona** é um inibidor da captação de norepinefrina e de dopamina.
 - Em geral, semelhantes aos antidepressivos tricíclicos, mas não possuem grandes ações bloqueadoras de receptores; portanto, apresentam menores efeitos colaterais.
 - Menor risco de efeitos cardíacos, de modo que são mais seguros em superdosagem que os antidepressivos tricíclicos.
 - Podem ser utilizados para o tratamento de outros distúrbios:
 - **venlafaxina**, **desvenlafaxina** e **duloxetina** – distúrbios de ansiedade
 - **duloxetina** e **milnaciprana** – dor neuropática e fibromialgia
 - **duloxetina** – incontinência urinária
 - **bupropiona** – dependência nicotínica.

Antagonistas dos receptores de monoamina

A **mirtazapina** bloqueia não somente os receptores α -adrenérgicos, como também outros receptores, incluindo os receptores 5-HT_{2C}, que contribuem para sua ação antidepressiva. O bloqueio de receptores α -adrenérgicos aumentará a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT (Fig. 47.2B); entretanto, através do bloqueio simultâneo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT₃ ocorrerá a redução dos efeitos adversos mediados por esses receptores (p. ex., disfunção sexual e náuseas), mas deixará intacta a estimulação pós-sináptica dos receptores 5-HT_{1A}. Também bloqueia os receptores H₁ da histamina, o que pode causar sedação. A **trazodona** combina o antagonismo de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} com a inibição da recaptura de 5-HT.

A **mianserina**, outro antagonista de receptores α_2 -adrenérgicos que também bloqueia H₁, 5-HT_{2A} e receptores α_1 -adrenérgicos, pode causar depressão da medula óssea, necessitando de hemogramas regulares; portanto, seu uso foi reduzido ao longo dos anos.

Inibidores da monoamino-oxidase

Os inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs) estiveram entre os primeiros fármacos introduzidos clinicamente como antidepressivos, mas foram superados por outros tipos de antidepressivos, cujas eficácias clínicas foram consideradas melhores e cujos efeitos adversos, em geral, são menores que os dos IMAOs. Os principais exemplos são **fenelzina**, **tranilcipromina** e **iproniazida**. Esses fármacos causam inibição irreversível da enzima e não distinguem as duas isoenzimas principais (mais adiante). A descoberta de inibidores reversíveis que mostram seletividade para isozimas reacendeu o interesse por essa classe de fármacos. Embora vários estudos tenham mostrado redução da atividade da MAO plaquetária em certos grupos de pacientes depressivos, não há evidências claras de que a atividade anômala da MAO esteja envolvida na patogênese da depressão.



Outros antidepressivos

- A **mirtazapina** bloqueia os receptores α -adrenérgicos e 5-HT_{2C}, aumentando a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT.
- A **mirtazapina** pode atuar mais rapidamente do que outros antidepressivos, e causa menos náuseas e disfunções sexuais que os ISCSs.
- A **trazodona** bloqueia os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, além da captura de 5-HT.
- A **mianserina** é um antagonista em múltiplos receptores 5-HT (incluindo 5-HT_{2A}) bem como nos receptores α_1 e α_2 . É também um agonista inverso dos receptores H₁. A sua utilização está em declínio devido ao risco de depressão medular. É recomendada a realização frequente de hemogramas.
- Os efeitos adversos cardiovasculares desses fármacos são menores que os dos

antidepressivos tricíclicos.

- A **agomelatina** é um agonista dos receptores da melatonina MT₁ e MT₂.

A monoamino-oxidase ([Cap. 14](#)) é encontrada em quase todos os tecidos, e existe em duas formas moleculares semelhantes, codificadas por genes separados ([Tabela 47.4](#)). A MAO-A tem preferência de substrato pela 5-HT e é o principal alvo para os IMAOs antidepressivos. A MAO-B tem preferência de substrato pela feniletilamina e a dopamina. O tipo B é inibido seletivamente pela **selegilina**, usada no tratamento da doença de Parkinson ([Cap. 40](#)). A desagregação do gene da MAO-A em camundongos causa aumento do acúmulo cerebral de 5-HT e, em menor grau, de norepinefrina, juntamente com comportamento agressivo. Existe o relato sobre uma família com mutação hereditária levando à perda da atividade da MAO-A. Os membros dessa família mostraram retardo mental e padrões de comportamento violentos. A maioria dos IMAOs antidepressivos atua sobre ambas as formas de MAO, mas estudos clínicos com inibidores específicos para subtipos têm mostrado claramente que a atividade antidepressiva, bem como os principais efeitos adversos dos IMAOs, associa-se à inibição de MAO-A. A MAO está localizada intracelularmente, associando-se principalmente às mitocôndrias, e tem duas funções principais:

Tabela 47.4

Substratos e inibidores para monoamino-oxidase tipo A e tipo B

	Tipo A	Tipo B
Substratos preferidos	Norepinefrina 5-Hidroxitriptamina	Feniletilamina Benzilamina
Substratos inespecíficos	Dopamina Tiramina	Dopamina Tiramina
Inibidores específicos	Clorgilina Moclobemida	Selegilina
Inibidores inespecíficos	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxazida	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxazida

1. Dentro das terminações nervosas, a MAO regula a concentração intraneuronal livre de norepinefrina ou de 5-HT. Não está envolvida na inativação do transmissor liberado.
2. A MAO na parede intestinal é importante na inativação de aminas endógenas e ingeridas, como a tiramina, que, de outra forma, produziriam efeitos adversos.

Aspectos químicos

Os inibidores da monoamino-oxidase são análogos de substratos com estrutura semelhante à da feniletilamina, e a maioria contém um grupo reativo (p. ex., hidrazina, propargilamina, ciclopropilamina) que possibilita ao inibidor ligar-se de maneira

covalente à enzima, resultando em inibição não competitiva e duradoura. A recuperação da atividade da MAO depois da inibição leva várias semanas com a maioria dos fármacos, porém é mais rápida após o uso da **tranilcipromina**, que forma ligação menos estável com a enzima. A **moclobemida** atua como inibidor competitivo reversível.

Os inibidores da monoamino-oxidase não são específicos em suas ações e inibem várias outras enzimas, bem como a MAO, incluindo muitas enzimas envolvidas no metabolismo de outros fármacos. Isso é responsável por algumas das muitas interações clinicamente importantes associadas aos IMAOs.

Efeitos farmacológicos

Os inibidores da monoamino-oxidase causam aumento rápido e sustentado do conteúdo de 5-HT, norepinefrina e dopamina, sendo a 5-HT mais afetada, e a dopamina menos. Ocorrem alterações semelhantes nos tecidos periféricos, como coração, fígado e intestino, e também são detectáveis aumentos das concentrações plasmáticas dessas enzimas. Embora esses aumentos do conteúdo tecidual de aminas sejam amplamente causados pelo acúmulo nos neurônios, a liberação de transmissor em resposta à atividade nervosa não aumenta. Diferentemente do efeito dos ADTs, os IMAOs não aumentam a resposta dos órgãos periféricos, como o coração e os vasos, à estimulação nervosa simpática. O principal efeito dos IMAOs é aumentar a concentração citoplasmática das monoaminas nas terminações nervosas, sem afetar grandemente os depósitos vesiculares que são liberados por estimulação nervosa. O aumento do compartimento (*pool*) citoplasmático resulta em aumento da taxa de liberação espontânea das monoaminas e, também, aumento da liberação por aminas simpatomiméticas com ação indireta, como a anfetamina e a tiramina (Cap. 14 e Fig. 14.8). A tiramina, assim, causa elevação muito maior da pressão arterial em animais tratados com IMAO que nos controles. Esse mecanismo é importante em relação à “reação aos queijos” produzida pelos IMAOs no homem (mais adiante).

Em indivíduos normais, os IMAOs causam aumento imediato da atividade motora e desenvolvem euforia e excitação durante alguns dias. Diferem dos ADTs, que causam apenas sedação e confusão quando administrados a indivíduos não depressivos. Os efeitos dos IMAOs sobre o metabolismo das aminas desenvolvem-se rapidamente, e o efeito de uma única dose dura vários dias. Há clara discrepância, como com os ISCSs e ADTs, entre a resposta bioquímica rápida e o efeito antidepressivo tardio.

Efeitos adversos e toxicidade

Muitos dos efeitos adversos dos IMAOs resultam diretamente da inibição da MAO, mas alguns são produzidos por outros mecanismos.

A hipotensão é um efeito adverso comum; na verdade, a **pargilina** era antigamente usada como anti-hipertensivo. Uma explicação possível para esse efeito – na verdade, era esperado o efeito oposto – é que as aminas, como a dopamina ou a octopamina, se acumulam dentro das terminações nervosas simpáticas periféricas e deslocam a norepinefrina das vesículas de armazenamento, reduzindo, assim, a liberação de norepinefrina associada à atividade simpática.

A estimulação central excessiva pode causar tremores, excitação, insônia e, em superdosagem, convulsões.

Aumento do apetite, levando a ganho de peso, pode ser tão extremo a ponto de exigir que o fármaco seja interrompido.

Os efeitos atropínicos (boca seca, visão embaçada, retenção urinária etc.) são comuns com os IMAOs, embora sejam problema menor que com os ADTs.

Os IMAOs do tipo hidrazina (p. ex., fenelzina e iproniazida) produzem, muito raramente (menos de um em 10.000), hepatotoxicidade grave, que parece ser causada pela parte hidrazina da molécula. Não se recomenda, portanto, seu uso em pacientes hepatopatas.

Interação com outros fármacos e alimentos

A interação com outros fármacos e alimentos é o problema mais grave com os IMAOs e é o principal fator que causou declínio do seu uso clínico. A vantagem especial alegada para os novos IMAOs reversíveis, como a moclobemida, é que essas interações se reduzem.

A “reação ao queijo” é consequência direta da inibição da MAO e ocorre quando são ingeridas aminas normalmente inócuas (principalmente a tiramina) produzidas durante a fermentação. A tiramina normalmente é metabolizada pela MAO na parede do intestino e fígado, e uma quantidade pequena de tiramina da dieta chega à circulação sistêmica. A inibição da MAO permite que a tiramina seja absorvida e também aumenta seu efeito simpático, como foi discutido anteriormente. O resultado é a hipertensão aguda, dando origem a cefaleia latejante intensa e, ocasionalmente, até hemorragia intracraniana. Embora muitos alimentos contenham certa quantidade de tiramina, parece que pelo menos 10 mg de tiramina precisam ser ingeridos para produzir tal resposta, e o principal risco é de queijos amadurecidos e de produtos concentrados de leveduras, como *Marmite*. A administração de aminas simpatomiméticas com ação indireta (p. ex., **efedrina** – um descongestionante nasal – ou anfetamina – um fármaco de uso abusivo) também causa hipertensão grave em pacientes que recebam IMAOs; agentes de ação direta, como a norepinefrina (usada, por exemplo, juntamente com anestésicos locais; [Cap. 43](#)) não são prejudiciais. A moclobemida, um inibidor específico da MAO-A, não causa a “reação ao queijo”, provavelmente porque a tiramina ainda pode ser metabolizada pela MAO-B.

Relatam-se crises hipertensivas em pacientes que recebem ADTs e IMAOs simultaneamente. A provável explicação é que a inibição da captura da norepinefrina aumenta ainda mais a resposta cardiovascular à tiramina da dieta, assim acentuando a “reação aos queijos”. Essa combinação de fármacos também pode produzir excitação e hiperatividade.

Os inibidores da monoamino-oxidase podem interagir com a **petidina** ([Cap. 42](#)), causando hiperpirexia intensa, com agitação, coma e hipotensão. O mecanismo é incerto, mas, provavelmente, é produzido um metabólito anômalo da petidina, em razão da inibição da desmetilação.

Agonistas da melatonina

A **agomelatina** é um agonista dos receptores MT_1 e MT_2 (Cap. 39), e tem um curto tempo de meia-vida biológica. É utilizada para tratar a depressão grave, habitualmente administrada uma vez por dia, antes de deitar. Pode funcionar pela correção dos distúrbios nos ritmos circadianos, associados frequentemente à depressão. Existem relatos de hepatotoxicidade em poucos pacientes, não devendo ser utilizada em pacientes com doença hepática.



Inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs)

- Os principais exemplos são **fenelzina**, **tranilcipromina**, **isocarboxazida** (irreversíveis, de ação longa e não seletivos entre MAO-A e B) e **moclobemida** (reversível, de ação curta e seletiva para MAO-A).
 - IMAOs de ação longa:
 - principais efeitos adversos: hipotensão postural (bloqueio simpático); efeitos atropínicos (como com os ADTs); ganho de peso; estimulação do SNC, causando agitação, insônia, hepatotoxicidade e neurotoxicidade (rara);
 - superdosagem aguda causa estimulação do SNC, algumas vezes convulsões;
 - “reação ao queijo”, ou seja, resposta hipertensiva intensa a alimentos contendo tiramina (p. ex., queijo, cerveja, vinho, carne de gamo, extratos de leveduras ou de soja). Tais reações podem ocorrer até duas semanas após o tratamento ser interrompido.
- A interação com outras aminas (p. ex., **efedrina**, em descongestionantes de venda livre, **clomipramina** e outros ADTs) e alguns outros fármacos (p. ex., **petidina**) também é potencialmente letal.
- A **moclobemida** é usada para depressão maior e fobia social. A “reação ao queijo” e outras interações medicamentosas são menos intensas e com duração mais curta que com os IMAOs de longa duração.
- Os IMAOs são muito menos usados que outros antidepressivos em razão de seus efeitos adversos e graves interações.

São indicados para depressão mais grave em pacientes que não tenham respondido a outros fármacos.

Outros agentes

O **metilfolato**, administrado como suplemento diário, pode ser eficaz em indivíduos depressivos que apresentam baixos níveis de folato.

O **estrogênio**, que é conhecido por melhorar o humor em mulheres durante a pré-menopausa, pode também ser útil para o tratamento da depressão pós-parto. Sua eficácia no tratamento de outras formas de depressão não está clara. Além das bem documentadas ações hormonais no organismo (Cap. 35), também apresenta ações nos sistemas monoaminérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos cerebrais (Caps. 38 e 39)

Antidepressivos do futuro

Após um período de poucas descobertas, existem agora diversos novos fármacos promissores em desenvolvimento (Lodge & Li, 2008; Mathew *et al.*, 2008).⁵ Esses podem ser classificados entre as seguintes categorias:

- Inibidores de largo espectro da captura de monoaminas, isto é, afetando a captura de 5-HT, NE e DA. Tal fármaco, a **tedatioxetina**, encontra-se em ensaios clínicos.
- Fármacos que inibem a captura de 5-HT, NE e DA bem como tendo uma ou mais das seguintes propriedades: agonismo dos adrenorreceptores β_3 , agonismo ou antagonismo dos receptores dopaminérgicos D_2 , agonismo ou agonismo parcial dos receptores 5-HT_{1A} e antagonismo dos receptores 5-HT_{2A}.
- O interesse dos fármacos que atuam no receptor NMDA tem sido estimulado pela observação que uma única dose subanestésica, intravenosa, de **cetamina** (Cap. 41) rapidamente alivia a depressão, um efeito que dura dias.
- Os antagonistas do receptor opioide κ estão em ensaios clínicos como antidepressivos (Cap. 42). Há muito tempo que se sabe que os agonistas do receptor opioide κ induzem disforia, anedonia e alucinações.
- Os fármacos que atuam em novos receptores alvos – tais como os antagonistas dos receptores do cortisol GRII, os análogos do fator inibitório dos melanócitos (MIF-1, do inglês “*melanocyte inhibiting factor*”), antagonistas do receptor GABA_B.

Outras estratégias de desenvolvimento estão voltadas para o desenvolvimento de compostos que atuam nas vias de transdução de sinal responsáveis pela neurogênese, plasticidade neural e apoptose (Baudry *et al.*, 2011).



Utilizações clínicas para os fármacos na depressão

- A depressão leve, em geral, é mais bem tratada inicialmente com medidas que não envolvem fármacos, com os fármacos antidepressivos sendo utilizados somente se a resposta for fraca.
- A utilização de fármacos antidepressivos é aconselhável para o tratamento de depressão moderada a grave.
- A eficácia clínica dos fármacos antidepressivos é limitada e varia entre indivíduos. Os testes clínicos produziram resultados inconsistentes, devido a resposta placebo e flutuações espontâneas nos níveis de depressão.
- As diferentes classes de fármacos antidepressivos apresentam eficiência semelhante, porém possuem efeitos adversos distintos.
- O fármaco de escolha é baseado nos aspectos do indivíduo, incluindo doença concomitante (os ADTs, em particular, possuem inúmeras indicações) e tratamento (IMAOs e ADTs causam interações importantes), risco de suicídio e resposta prévia ao tratamento. Sendo o restante igual, prefere-se a utilização de ISCSs, já que apresentam melhor tolerância e são menos perigosos em casos de superdosagem.
- Os fármacos antidepressivos demoram muitas semanas para que seus efeitos se iniciem; portanto, decisões relacionadas com a dosagem ou alteração do

medicamento não devem ser precipitadas. A utilização de IMAOs está restrita a especialistas.

- Um regime eficaz deve continuar por pelo menos 2 anos.
- Em situações urgentes, a opinião do especialista deve ser considerada em relação à possível utilização da terapia de eletroconvulsão.
- Fármacos ansiolíticos (p. ex., benzodiazepínicos, [Cap. 44](#)), ou antipsicóticos ([Cap. 46](#)) são úteis como terapia adjunta em alguns pacientes.

Terapias de estimulação cerebral

Um grande número de técnicas de estimulação do cérebro está agora sendo utilizado ou desenvolvido para tratar a depressão. A estimulação pela luz brilhante tem sido proposta como tratamento dos distúrbios afetivos sazonais. A técnica de estimulação cerebral mais estabelecida é a eletroconvulsoterapia (ECT) e estimulação magnética transcraniana repetitiva (TMS, do inglês “*transcranial magnetic stimulation*”). Os tratamentos de estimulação cerebral são comumente utilizados como auxílio terapêutico de última escolha no caso de pacientes que não responderam ao tratamento com fármacos antidepressivos.

A ECT envolve estimulação através de eletrodos colocados em cada lado da cabeça, estando o paciente anestesiado superficialmente, paralisado com bloqueador neuromuscular de ação curta (p. ex., **suxametônio**; [Cap. 13](#)), de modo a evitar traumatismo físico, e ventilado artificialmente. Ensaios controlados têm mostrado que a ECT é pelo menos tão eficaz quanto os antidepressivos, variando as taxas de resposta entre 60 e 80%; parece ser tratamento eficaz para depressão suicida grave, além de apresentar a vantagem de produzir respostas rápidas. A principal desvantagem da ECT é que costuma causar confusão e perda de memória que duram dias ou semanas. A TMS administra estimulação elétrica sem anestesia ou convulsão e não causa dano cognitivo, mas estudos comparativos sugerem que a sua eficácia antidepressiva é inferior à da ECT convencional.

O efeito da ECT sobre animais de experimentação tem sido cuidadosamente analisado para se verificar a existência de indícios quanto ao modo de ação dos antidepressivos, mas os indícios que existem ainda são enigmáticos. A síntese e a captura de 5-HT ficam inalteradas, e a captura de norepinefrina aumenta um pouco (diferentemente do efeito dos ADTs). A diminuição da responsividade dos receptores β -adrenérgicos, tanto a bioquímica quanto a comportamental, ocorre com ECT e administração de antidepressivos, mas alterações nas respostas mediadas pela 5-HT tendem a ir em direções opostas.

Existem relatos de que a estimulação cerebral profunda, que também vem sendo utilizada no tratamento da doença de Parkinson ([Cap. 40](#)), na qual a estimulação é aplicada de uma forma específica às regiões cerebrais, através de eletrodos cirurgicamente implantados, é eficaz em pacientes que não respondem a outros tratamentos ([Mayberg et al., 2005](#)). A eficácia de outra técnica, a estimulação vagal, para a

produção de benefícios duradouros na depressão não está clara ([Grimm & Bajbouj, 2010](#)).

Eficácia clínica dos tratamentos com antidepressivos

A eficácia clínica global dos antidepressivos é geralmente aceita para a depressão grave, embora exista preocupação que a evidência dos ensaios clínicos publicados possa ser enganosa, porque muitos ensaios clínicos negativos não foram reportados. Os dados dos ensaios sugerem que 30-40% dos pacientes deprimidos falham em demonstrar melhora, e aqueles que apresentam demonstram apenas melhora limitada. Falta a evidência clara do benefício na depressão leve a moderada. A interpretação dos dados clínicos é complicada por uma elevada resposta ao placebo, e recuperação espontânea independente de qualquer tratamento. Os dados dos ensaios correntes não sugerem que os fármacos, atualmente utilizados, sejam diferentes em termos de eficácia. Apesar disso, a experiência clínica sugere que os pacientes individuais podem, por razões desconhecidas, responder melhor a um fármaco do que a outro. Em geral, acredita-se atualmente que os fármacos antidepressivos são menos efetivos do que se pensou inicialmente, embora eles permaneçam entre os mais comumente prescritos. As diretrizes atuais de tratamento recomendam procedimentos psicológicos baseados na evidência como tratamento de primeira linha, na maioria dos casos, antes dos fármacos antidepressivos.

Fatores farmacogenéticos

▼ A variação individual em resposta aos antidepressivos pode ser causada, em parte, por fatores individuais, bem como pela heterogeneidade da afecção clínica. Dois fatores genéticos têm recebido atenção especial, a saber:

- polimorfismo do gene do citocromo P450, especialmente *CYP2D6* ([Kirchheiner et al., 2004](#)), responsável pela hidroxilação dos ADTs;
- polimorfismo dos genes transportadores de monoaminas ([Glatt & Reus, 2003](#)).

Até 10% dos indivíduos caucasianos possuem gene *CYP2D6* disfuncional e, conseqüentemente, podem ser suscetíveis a efeitos adversos dos ADTs e de vários outros fármacos ([Cap. 11](#)) metabolizados por essa via. O efeito oposto, causado por duplicação do gene, é comum em populações do leste europeu e do leste da África e pode ser responsável pela falta de eficácia clínica em alguns indivíduos. Há algumas evidências indicando que a responsividade aos ISCSs está relacionada com o polimorfismo de um dos genes transportadores de serotonina ([Gerretsen & Pollock, 2008](#)).

Embora a genotipagem possa comprovar ser um enfoque útil no futuro para individualizar a terapia com antidepressivos, ainda não se percebe praticidade nela.

Suicídio e antidepressivos

▼ Há relatos de que os antidepressivos aumentaram o risco de suicídio em pacientes depressivos, especialmente em crianças e adolescentes ([Licinio & Wong, 2005](#)). O

potencial *suicida* engloba pensamentos suicidas e planejamento de suicídio, bem como tentativas infrutíferas; o suicídio real, embora uma das principais causas de morte em jovens, é muito mais raro que o potencial suicida. São difíceis os ensaios clínicos para determinar a relação entre antidepressivos e o potencial suicida, devido à clara associação entre depressão e suicídio, e têm fornecido resultados variáveis, e alguns estudos sugerem que o potencial suicida pode aumentar durante as primeiras semanas de tratamento, embora não dali em diante, alguns mostrando pequeno aumento do risco de suicídio real (Cipriani *et al.*, 2005). Embora os antidepressivos, inclusive os ISCSs, possam apresentar pequeno risco de tendência a tentativa de suicídio em pessoas jovens, o risco é menor em grupos com idade superior. Não há evidências de que os ISCSs tragam algum risco maior que outros antidepressivos. Além disso, o risco deve ser pesado contra os efeitos benéficos desses fármacos, não somente no tratamento da depressão, mas também da ansiedade, pânico e transtorno obsessivo-compulsivo (Cap. 44).

Outras utilizações clínicas para os antidepressivos

Até certo ponto, o termo “antidepressivo” é mal entendido, já que muitos desses fármacos são utilizados, atualmente, para o tratamento de outras alterações além da depressão. Essas incluem:

- dor neuropática (p. ex., **amitriptilina**, **nortriptilina**, duloxetina; Cap. 42);
- alterações de ansiedade (p. ex., ISCSs, venlafaxina, duloxetina; Cap. 44);
- fibromialgia (p. ex., duloxetina, venlafaxina, ISCSs, ADTs; Cap. 42);
- distúrbio bipolar (p. ex., fluoxetina associada a **olanzepina**; mais adiante);
- abandono do tabagismo (p. ex., bupropiona; Cap. 49);
- distúrbio de atenção com hiperatividade (p. ex., atomoxetina; Cap. 48).

Tratamento com fármacos para distúrbio bipolar

Vários fármacos são agora usados para controlar as oscilações de humor características da doença maníaco-depressiva (bipolar). Os principais fármacos são:

- **lítio**;
- vários antiepilépticos, como **carbamazepina**, **valproato**, **lamotrigina**;
- alguns fármacos antipsicóticos, como, por exemplo, **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**.

Quando utilizados para o tratamento de distúrbio bipolar, o lítio e os agentes antiepilépticos são geralmente referidos como fármacos de *estabilização do humor*.

Outros agentes que podem possuir algum efeito benéfico para o tratamento do distúrbio bipolar são os benzodiazepínicos (para acalmar, induzir solonência e reduzir a ansiedade), **memantina**, **amantadina** e **cetamina**. A utilização de fármacos antidepressivos é controversa. É recomendada sua administração em conjunto com um agente antimania, pois, em alguns pacientes, esses fármacos podem induzir ou aumentar a mania.

Usados profilaticamente no distúrbio bipolar, os fármacos impedem as oscilações de humor e, desse modo, podem reduzir as fases depressiva e maníaca da doença. São dados durante longos períodos, e seus efeitos benéficos levam 3-4 semanas para desenvolver-se. Dados em crise aguda, são eficazes somente para reduzir a fase de mania, mas não a fase depressiva (embora o lítio, algumas vezes, seja usado como adjunto dos antidepressivos em casos graves de depressão unipolar).

Lítio

O efeito psicotrópico do lítio foi descoberto em 1949 por Cade, que previu que os sais de urato deveriam impedir a indução pela uremia de um estado de hiperexcitabilidade em cobaias. Ele verificou que o urato de lítio produzia um efeito, rapidamente visto que se devia ao lítio, e não ao urato, e prosseguiu mostrando que o lítio produzia melhora rápida em um grupo de pacientes maníacos.

Os fármacos antiepilépticos atípicos (mais adiante) são igualmente eficazes em tratar a mania aguda; atuam mais rapidamente e são consideravelmente mais seguros, de modo que o uso clínico do lítio é confinado principalmente ao controle profilático da doença maníaco-depressiva. A utilização do lítio vem declinando.⁶ Seu uso é relativamente difícil, já que necessita de monitoração constante da concentração plasmática e existe potencial para problemas no caso de pacientes com lesão renal e de interações medicamentosas, como, por exemplo, com diuréticos (Cap. 57). O lítio pode apresentar efeitos benéficos em doenças neurodegenerativas, como o mal de Alzheimer (Cap. 40).

Efeitos farmacológicos e mecanismo de ação

O lítio é clinicamente eficaz em concentração plasmática de 0,5-1 mmol/l, e acima de 1,5 mmol/l produz vários efeitos tóxicos, de modo que a janela terapêutica é estreita. Em indivíduos normais, 1 mmol/l de lítio no plasma não apresenta efeitos psicotrópicos apreciáveis. Produz, contudo, muitas alterações bioquímicas detectáveis, e ainda não está claro como elas podem estar relacionadas com o seu efeito terapêutico.

O lítio é um cátion monovalente que pode simular o papel do Na⁺ em tecidos excitáveis, sendo capaz de permear os canais de Na⁺ controlados por voltagem que são responsáveis pela geração de potenciais de ação (Cap. 4). Não é, contudo, bombeado para fora pela Na⁺/K⁺-ATPase e, portanto, tende a acumular-se dentro de células excitáveis, levando à perda parcial do K⁺ intracelular e à despolarização da célula.

Os efeitos bioquímicos do lítio são complexos e inibem muitas enzimas que participam das vias de transdução de sinais. Acredita-se que os seguintes efeitos bioquímicos sejam relevantes para suas ações terapêuticas:

- Inibição da inositol monofosfatase, que bloqueia a via fosfatidilinositol (PI) (Cap. 3) no ponto em que o fosfato de inositol é hidrolisado a inositol livre, resultando em depleção de PI. Isso impede a formação de trisfosfato de inositol estimulada por agonistas através de vários receptores ligados ao PI e, portanto, bloqueia muitos efeitos mediados pelos receptores.
- Inibição das isoformas de glicogênio sintase quinase 3 (GSK3), possivelmente por

competir com o magnésio por sua associação com essas quinases. As isoformas GSK3 fosforilam algumas enzimas-chave envolvidas nas vias que levam a apoptose e formação de amiloide (Phiel & Klein, 2001). O lítio pode afetar também as isoformas GSK3 indiretamente através da interferência em sua regulação por Akt, uma serina/treonina quinase muito semelhante regulada por sinalização mediada por PI e arrestinas (Cap. 3; Beaulieu *et al.*, 2009).

O lítio também inibe a produção de AMPc induzida por hormônios e bloqueia outras respostas celulares (p. ex., a resposta das células tubulares renais ao hormônio antidiurético e da tireoide ao hormônio tireostimulante; Caps. 29 e 34, respectivamente). Esse não é, contudo, um efeito acentuado no cérebro.

A seletividade celular do lítio parece depender de sua captura seletiva, refletindo a atividade dos canais de sódio em diferentes células. Isso poderia explicar sua ação relativamente seletiva no cérebro e no rim, embora muitos outros tecidos usem os mesmos segundos mensageiros. Não obstante tais esclarecimentos, nossa ignorância sobre a natureza do distúrbio subjacente às oscilações de humor no distúrbio bipolar nos deixa tatear em busca de ligações entre os efeitos bioquímicos e profiláticos do lítio.

Aspectos farmacocinéticos e toxicidade

O lítio é administrado por via oral, como sal de carbonato, e é eliminado pelo rim. Cerca de metade de uma dose oral é eliminada em cerca de 12 horas – o restante, que presumivelmente representa o lítio captado pelas células, é eliminado durante as próximas 1-2 semanas. Essa fase muito lenta significa que, com dosagem regular, o lítio acumula-se lentamente durante 2 semanas ou mais, antes de o estado de equilíbrio ser alcançado. O limite terapêutico estreito para a concentração plasmática significa que o monitoração da concentração no plasma é essencial. A depleção de Na⁺ reduz a taxa de eliminação pelo aumento da reabsorção do lítio pelo túbulo proximal e, desse modo, aumenta a probabilidade de toxicidade. Os diuréticos que atuam distalmente ao túbulo proximal (Cap. 29) também têm esse efeito, e a doença renal também predispõe à toxicidade pelo lítio.

Os principais efeitos tóxicos que podem ocorrer durante o tratamento são os seguintes:

- náuseas, vômitos e diarreia;
- tremor;
- efeitos renais: poliúria (com sede resultante), decorrente de inibição da ação do hormônio antidiurético. Ao mesmo tempo, há certa retenção de Na⁺ associada ao aumento da secreção de aldosterona. Com o tratamento prolongado, pode ocorrer lesão tubular renal grave, tornando essencial monitorar a função renal regularmente em pacientes tratados com lítio;
- aumento de volume da tireoide, algumas vezes associado a hipotireoidismo;
- ganho de peso;
- perda de pelo (cabelo).

A toxicidade aguda pelo lítio resulta em vários efeitos neurológicos, evoluindo da confusão e do comprometimento motor para o coma, convulsões e morte, se a concentração plasmática chegar a 3-5 mmol/l.

Fármacos antiepilépticos

A **carbamazepina**, o **valproato** e a **lamotrigina** (Cap. 45) possuem menos efeitos adversos que o lítio e mostraram-se eficazes para o tratamento de distúrbio bipolar.

É assumido que os mecanismos de ação dos fármacos anticonvulsivantes em reduzir os distúrbios bipolares estão relacionados com as suas atividades anticonvulsivantes. Enquanto cada fármaco apresenta múltiplas ações (Tabela 45.1), os fármacos antiepilépticos eficazes no tratamento do distúrbio bipolar compartilham a propriedade de bloqueio dos canais de sódio, embora existam diferenças sutis na sua eficácia, nas várias fases do distúrbio bipolar. O valproato e a carbamazepina são eficazes no tratamento de crises agudas de mania e para o tratamento a longo prazo dessa patologia, embora a carbamazepina possa não ser tão eficaz para o tratamento na fase depressiva. Algumas vezes, o valproato é administrado junto com outro fármaco como o lítio. A lamotrigina é eficaz na prevenção de recorrência tanto da mania quanto da depressão.

Fármacos antipsicóticos atípicos

Os fármacos antipsicóticos atípicos (p. ex., **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**) são fármacos de segunda geração desenvolvidos para o tratamento da esquizofrenia (Cap. 46). Esses agentes possuem propriedades de antagonistas de receptores dopamínicos D_2 e $5-HT_{2A}$, assim como ação em outros receptores e transportadores de amina que podem contribuir para sua eficácia no tratamento da depressão bipolar. Todos parecem ser eficazes sobre a mania, enquanto alguns podem também ser eficazes na depressão bipolar. Na depressão bipolar, geralmente os antipsicóticos atípicos são utilizados em combinação com o lítio ou o valproato. A olanzapina é administrada juntamente com o antidepressivo fluoxetina.



Tratamento do distúrbio bipolar

- **Lítio**, um íon inorgânico, administrado por via oral como carbonato de lítio.
 - O mecanismo de ação não é compreendido. As principais possibilidades bioquímicas são:
 - interferência na formação de trifosfato de inositol
 - inibição de quinases.
- Fármacos antiepilépticos (p. ex., **carbamazepina**, **valproato**, **lamotrigina**)
 - melhor perfil de efeitos adversos e de segurança.
- Fármacos antipsicóticos atípicos (p. ex., **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**)



Usos clínicos dos estabilizadores do humor

- O **lítio** (como carbonato) é o principal fármaco. É usado:
 - na profilaxia e tratamento da *mania* e na profilaxia do *transtorno bipolar* ou *unipolar* (depressão maníaca ou

depressão recorrente).

- Os pontos a observar incluem:
 - a janela terapêutica é estreita e a duração de ação é longa
 - os efeitos tóxicos agudos incluem efeitos cerebelares, *diabetes insípido* nefrogênico (Cap. 29) e *insuficiência renal*
 - a dose precisa ser ajustada de acordo com a concentração plasmática
 - a eliminação é através do rim e está reduzida pela reabsorção tubular proximal. Os diuréticos aumentam a atividade do mecanismo de reabsorção e, assim, podem precipitar a toxicidade pelo lítio
 - ocorrem *distúrbios da tireoide* e leve *comprometimento cognitivo* durante o uso crônico.
- São usados **valproato de carbamazepina** e **lamotrigina** (bloqueadores dos canais de sódio com ação antiepiléptica; Cap. 45) para:
 - a profilaxia e o tratamento de crises maníacas em pacientes com *transtorno bipolar*
 - o tratamento do *distúrbio bipolar* (**valproato, lamotrigina**)
- **Olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol** (fármacos antipsicóticos atípicos) são usados no tratamento da *mania*.

Referências e leitura complementar

Patogênese da doença depressiva

Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Launay, J. M., Kellermann, O. New views on antidepressant action. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011; 21:858–865. (Revê as novas teorias da depressão e a forma como os fármacos antidepressivos podem atuar.)

Charney, D.S., Manji, M.K., 2004. Life stress, genes and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci. STKE* 2004, re5. <www.stke.org>. (Revisão detalhada do atual entendimento da fisiopatologia da depressão, que ressalta o papel da plasticidade neural, da neurogênese e da apoptose.)

Neumann, I. D., Wegener, G., Homberg, J. R., et al. Animal models of depression and anxiety: what do they tell us about human condition? *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2011; 35:1357–1375. (Discussão detalhada dos modelos animais da depressão.)

O’Leary, O. F., Cryan, J. F. Towards translational rodent models of depression. *Cell Tissue Res.* 2013; 354:141–153.

Fármacos antidepressivos

Cipriani, A., Barbui, C., Geddes, J. R. Suicide, depression, and antidepressants. *Br. Med. J.* 2005; 330:373–374. (Comentário sobre dados detalhados de ensaios do mesmo número do periódico.)

Cipriani, A., Santilli, C., Furukawa, T. A., et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. [(2), Art. No.: CD006532, doi:10.1002/14651858.CD006532.pub2].

Gerretsen, P., Pollock, B. G. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4:1465–1478.

Glatt, C. E., Reus, V. I. Pharmacogenetics of monoamine transporters. *Pharmacogenomics*. 2003; 4:583–596. (Discute as

Grimm, S., Bajbouj, M. Efficacy of vagus nerve stimulation in the treatment of depression. *Expert. Rev. Neurother.* 2010; 10:87–92.

Jolly, K., Gammage, M. D., Cheng, K. K., Bradburn, P., Banting, M. V., Langman, M. J. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68:743–751. (Compara o risco de morte súbita em pacientes que recebem várias terapêuticas antipsicóticas e antidepressivas.)

Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry*. 2004; 9:442–473. (Discute o efeito do polimorfismo dos genes sobre as ações antidepressivas; os princípios ainda não foram incorporados à prática clínica.)

Licinio, J., Wong, M.-L. Depression, antidepressants and suicidality: a critical appraisal. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4:165–171. (Revisão das evidências questionáveis que ligam o uso de antidepressivos ao suicídio.)

Lodge, N. J., Li, Y.-W. Ion channels as potential targets for the treatment of depression. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2008; 11:633–641.

Mathew, S. J., Manji, H. K., Charney, D. S. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33:2080–2092.

Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45:651–660.

Racagni, G., Popoli, M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 2008; 10:385–400. (Um revisão extensa sobre as alterações em longo prazo induzidas no cérebro pelos fármacos antidepressivos que podem ser responsáveis pela produção do benefício terapêutico.)

Song, F., Freemantle, N., Sheldon, T. A., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br. Med. J.* 1993; 306:683–687. (Resumo dos dados de ensaios clínicos que mostram as limitações, bem como as vantagens, dos inibidores seletivos da captura da serotonina.)

Lítio

Beaulieu, J. M., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 49:327–347.

Phiel, C. J., Klein, P. S. Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41:789–813. (Revisão de um tema que ainda é pouco compreendido.)

¹Neurogênese (Cap. 40) – a formação de novos neurônios a partir de precursores das células-tronco – ocorre em grau significativo no hipocampo do adulto e, possivelmente, em outras partes do cérebro, contradizendo o antigo dogma de que ocorre somente durante o desenvolvimento do cérebro.

²Os cééticos podem pensar que esses mecanismos, nos quais o glutamato, fatores neurotróficos, monoaminas e esteroides interagem todos para controlar a morte neuronal, a sobrevivência e a plasticidade, estão sendo invocados de maneira tão entusiástica que seriam responsáveis por quase todos os distúrbios neurológicos e psiquiátricos em que se possa pensar, do acidente vascular encefálico à doença de Parkinson e à esquizofrenia. “Estamos deixando de perceber alguma coisa”, podem pensar, “ou essas doenças todas são basicamente a mesma? Se assim for, por que seus efeitos são tão diferentes? Isso é apenas um ‘trem da alegria’ científico ou essa convergência de mecanismos aponta para alguns princípios

fundamentais de organização neuronal?” Não temos as respostas, é claro, mas é um campo que vale a pena observar.

³Embora relativamente livre de efeitos adversos, a hiperforina ativa o citocromo P450, resultando em perda da eficácia (Cap. 9), com sérias consequências, de muitos fármacos importantes, incluindo a ciclosporina, contraceptivos orais, alguns fármacos anti-HIV e anticâncer, e anticoagulantes orais – partindo do princípio de que os fitoterápicos não são por natureza seguros, precisam ser utilizados com o mesmo nível de precaução como qualquer outro fármaco.

⁴Portanto, controversamente, os ISCSs podem ser utilizados no tratamento de ejaculação precoce. A dapoxetina apresenta uma curta meia-vida plasmática e é tomada 1-3 horas antes da atividade sexual.

⁵As esperanças de um fármaco antidepressivo direcionado aos receptores nicotínicos acabaram frustradas pela falência de um antagonista da subunidade $\alpha 4\beta 2$ nos ensaios clínicos de Fase III.

⁶O declínio do uso do lítio pode estar sendo influenciado pelo desequilíbrio da comercialização desse simples íon inorgânico em relação a outros agentes farmacológicos.

Estimulantes do sistema nervoso central e fármacos psicomiméticos

Considerações gerais

Neste capítulo descrevemos substâncias que têm um efeito predominantemente estimulante no sistema nervoso central (SNC); estas se distribuem em duas grandes categorias:

1. estimulantes psicomotores;
2. fármacos psicomiméticos (alucinógenos).

As substâncias da primeira categoria ([Tabela 48.1](#)) apresentam um efeito marcado sobre a função mental e o comportamento, produzindo excitação e euforia, redução da sensação de fadiga, e um aumento da atividade motora. Alguns potencializam as funções cognitivas.

Tabela 48.1

Estimulantes do sistema nervoso central

Fármacos	Mecanismo(s) de ação	Importância clínica
Anfetamina e compostos relacionados (p. ex., dexanfetamina, metanfetamina)	Liberção de catecolaminas Inibição da captura de catecolaminas	Dexanfetamina usada para tratar TDAH em crianças; de outra forma, uso clínico muito limitado Alguns são usados para tratar narcolepsia e como supressores do apetite Risco de dependência, efeitos colaterais simpatomiméticos e hipertensão pulmonar Importantes, principalmente por serem fármacos de uso abusivo para-Metoximetanfetamina atua de forma semelhante
Metilfenidato	Inibição da captura de catecolaminas	Usado para tratar TDAH em crianças
Modafinila	Ainda incerto, possivelmente atua por inibição da recaptura de dopamina	Pode ter uso para reduzir a fadiga e promover a cognição
Cocaína	Inibição da captura de catecolaminas Anestésico local	Importante como fármaco de uso abusivo Risco de lesão fetal Ocasionalmente usada em anestesia nasofaríngea e oftálmica (Cap. 43)
Mefedrona	Inibição da captura de dopamina e 5-HT	É considerada um fármaco de uso abusivo em vários países
Metilxantinas (p. ex., cafeína, teofilina)	Inibição da fosfodiesterase Antagonismo dos receptores A ₂ da adenosina	Usos clínicos não relacionados com a atividade estimulante A teofilina é usada pela sua ação sobre os músculos cardíaco e brônquico (Caps. 21, 28) A cafeína é um constituinte de bebidas e tônicos. Também disponível em forma de tablete

5-HT, 5-hidroxitriptamina.

As substâncias da segunda categoria ([Tabela 48.2](#)) afetam principalmente os padrões de pensamento e a percepção, distorcendo a cognição de modo complexo.

Tabela 48.2

Fármacos psicomiméticos

Fármacos	Mecanismo(s) de ação	Importância clínica
LSD	Agonista dos receptores 5-HT _{2A} (Caps. 15 e 39)	Sem indicação clínica Importante como fármaco de uso abusivo
MDMA (ecstasy)	Libera 5-HT e bloqueia sua captura	Sem indicação clínica atualmente. Pode ter potencial no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático Importante como fármaco de uso abusivo
Mescalina	Desconhecido Quimicamente semelhante à anfetamina	–
Psilocibina	Relacionada quimicamente com 5-HT; atua nos receptores 5-HT _{2A}	–
Cetamina	Fenciclidina (PCP) e metoxetamina são quimicamente semelhantes Bloqueia os canais dos receptores NMDA (Cap. 38)	Anestésico dissociativo, ação antidepressiva Importante como fármaco de uso abusivo PCP usado como modelo para esquizofrenia
Δ ⁹ -tetra-hidrocanabinol	Ativa os receptores CB ₁ e CB ₂ (Cap. 19)	Tem propriedades analgésicas e antieméticas (Cap. 19) Ingrediente ativo na <i>cannabis</i>
Salvinorina A	Agonista dos receptores opioides-κ	Sem indicação clínica Fármaco de uso abusivo

5-HT, 5-hidroxitriptamina; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MDMA, metilenodioximetanfetamina.

Várias destas substâncias não têm utilidade na prática clínica, mas são usadas com objetivos recreativos e reconhecidas como fármacos de uso abusivo. Esse aspecto é igualmente discutido nos [Capítulos 49 e 58](#).

Para informação detalhada, [Iversen et al. \(2009\)](#).

Estimulantes psicomotores

Anfetaminas

A **DL-anfetamina** (*speed* ou *billy whizz*), o seu dextroisômero ativo, a **dextroanfetamina** (*dexies*), e a **metanfetamina** (*crystal* ou *gelo de meta*) têm propriedades químicas e farmacológicas muito semelhantes ([Fig. 48.1](#)). O **metilfenidato** (*Ritalina*) e o **MDMA** (3,4-metilenodioximetanfetamina, *ecstasy*) são relacionados quimicamente, mas considerados separadamente a seguir, pois diferem nos efeitos neuroquímicos e comportamentais que produzem.

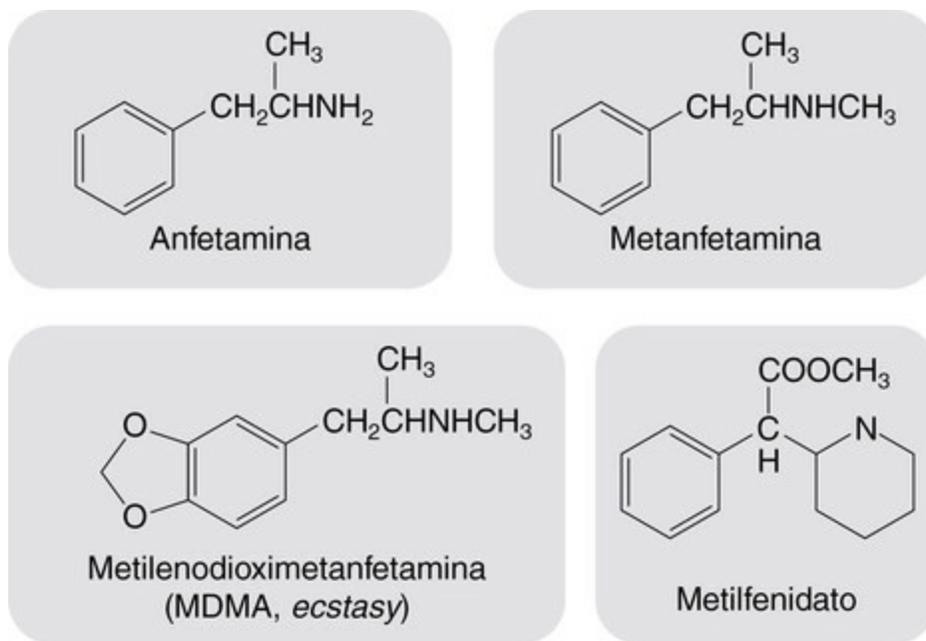


FIG. 48.1 Estruturas de fármacos semelhantes à anfetamina.

Efeitos farmacológicos

As anfetaminas atuam na liberação de monoaminas, sobretudo dopamina e norepinefrina, nas terminações nervosas cerebrais (Green *et al.*, 2003). Isso acontece de várias formas. Anfetaminas são substratos para os transportadores de captura de amins da membrana plasmática neuronal DAT e NET, mas não SERT (Caps. 14, 15 e 39) e, assim, atuam como inibidores competitivos, reduzindo a recaptura da dopamina e norepinefrina. Além disso, elas entram nos terminais nervosos via processos de captura ou difusão e interagem com a bomba vesicular de monoaminas VMAT-2 para inibir a entrada de dopamina e norepinefrina citoplasmáticas nas vesículas sinápticas. As anfetaminas são internalizadas para as vesículas de armazenamento pela VMAT-2, mobilizando as monoaminas endógenas das vesículas para o citoplasma. Em concentrações elevadas, as anfetaminas podem inibir a monoamino-oxidase, cuja função é quebrar as monoaminas citoplasmáticas, e, assim, os inibidores da monoamino-oxidase (Cap. 47) potencializam os efeitos da anfetamina. As monoaminas citoplasmáticas podem, então, ser transportadas para fora das terminações nervosas através do DAT da membrana plasmática e dos transportadores NET, que funcionam inversamente, um processo que se pensa ser facilitado pela ligação das anfetaminas a esses transportadores. Os processos descritos anteriormente combinam-se para aumentar a concentração extracelular de dopamina e norepinefrina na dinâmica da sinapse (Caps. 14 e 39).

Em animais, a administração prolongada resulta na degeneração dos terminais nervosos que contêm monoaminas e, eventualmente, morte celular. Esse efeito se observa com doses tóxicas e, provavelmente, resulta da acumulação de metabólitos reativos dentro dos terminais nervosos. Em estudos de imagiologia do cérebro humano foi observada uma redução dos níveis de DAT e receptores D₂ em cérebros de usuários de anfetaminas. No entanto, ainda não está claro se isso resulta da exposição prolongada à substância, induzindo danos nervosos, ou se será a patologia de base que desencadeia a

procura da substância desde o início.

Os principais efeitos centrais dos fármacos semelhantes às anfetaminas são:

- estimulação locomotora;
- euforia e excitação;
- insônia;
- aumento da resistência;
- anorexia;
- efeitos psicológicos prolongados: sintomas psicóticos, ansiedade, depressão comprometimento cognitivo.

Além disso, as anfetaminas têm ações simpatomiméticas periféricas (Cap. 14), produzindo elevação da pressão arterial e inibição da motilidade gastrointestinal.

Em seres humanos, a anfetamina causa euforia; pela via intravenosa, esta pode ser tão intensa que já foi descrita como “orgásmica”. Os ratos rapidamente aprendem a pressionar uma alavanca para obter uma dose de anfetamina – uma indicação de que o fármaco é recompensador. Os indivíduos tornam-se confiantes, hiperativos e conversadores, e se diz que aumenta o impulso sexual. O cansaço físico e mental diminui. As anfetaminas causam anorexia acentuada, mas, com a administração contínua, esse efeito desaparece e a ingestão de alimentos volta ao normal.

Os efeitos adversos das anfetaminas incluem ansiedade, irritabilidade e inquietação, à medida que as reservas energéticas do corpo vão se esgotando. Em doses elevadas, as anfetaminas podem induzir o pânico e a paranoia.

Os efeitos locomotores e de recompensa das anfetaminas são decorrentes, principalmente, da liberação de dopamina, e não de norepinefrina, uma vez que a destruição do núcleo *accumbens* que contém dopamina (Cap. 39), ou a administração de antagonistas do receptor D₂ (Cap. 46), inibem esses efeitos, que estão ausentes em ratos geneticamente modificados sem DAT.

Uso crônico, tolerância e dependência

Se a anfetamina for tomada repetidamente durante alguns dias pode desenvolver-se um estado de “psicose por anfetamina”, que se assemelha à crise esquizofrênica aguda (Cap. 46), com alucinações, paranoia e comportamento agressivo. Ao mesmo tempo, pode desenvolver-se comportamento estereotipado repetitivo. A semelhança estreita dessa condição com a esquizofrenia e a eficácia dos antipsicóticos em controlá-la são consistentes com a teoria da dopamina na esquizofrenia (Cap. 46). Quando o fármaco é suspenso depois de alguns dias, geralmente há um período de sono profundo, e, ao acordar, o indivíduo sente-se letárgico, depressivo, ansioso (por vezes até suicida) e com fome. Esses efeitos tardios podem ser o resultado da depleção das reservas normais de dopamina e norepinefrina, mas as evidências não são claras.

A tolerância se desenvolve rapidamente para efeitos da anfetamina, como a euforia e anorexia, mas mais lentamente para outros efeitos.

A dependência da anfetamina parece ser consequência da insistente lembrança da euforia. Não há síndrome de abstinência física nítida, como ocorre com os opioides. Estima-se que cerca de 10-15% dos usuários apresentam evolução para a dependência

completa, sendo padrão habitual o aumento da dose à medida que se desenvolve a tolerância e, depois a ocorrência de “porres” descontrolados em que o usuário toma o fármaco repetidamente durante o período de 1 dia ou mais, ficando continuamente intoxicado. Podem ser consumidas grandes quantidades em tais episódios, com elevado risco de toxicidade aguda e a demanda pelo fármaco destitui o usuário de seu controle.

Os animais de experimentação, quando se facilita um acesso ilimitado à anfetamina, fazem uso dela em quantidades tão grandes que morrem dos efeitos cardiovasculares em alguns dias. Dada em quantidades limitadas, também desenvolvem padrão de dependência com consumo exagerado.

Aspectos farmacocinéticos

A anfetamina é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, porém para aumentar a intensidade da “onda” ela também pode ser aspirada ou injetada. Na forma de cristal, a base livre da metanfetamina pode ser queimada e fumada de modo semelhante ao *crack* (pág. 593). A anfetamina atravessa livremente a barreira hematoencefálica. Faz isso mais rapidamente que outras aminas simpatomiméticas de ação indireta, como a **efedrina** ou a **tiramina** (Cap. 14), o que provavelmente explica por que produz efeitos centrais mais acentuados que aqueles fármacos. A anfetamina é eliminada principalmente de modo inalterado na urina, e a taxa de eliminação aumenta quando a urina se torna mais ácida (Cap. 9). A meia-vida plasmática da anfetamina varia de 5-30 horas, dependendo do fluxo e do pH urinário (Fig. 9.6).

Metilfenidato

Tal como as anfetaminas, o **metilfenidato** inibe os transportadores NET e DAT na membrana plasmática neuronal (e, com potência bem menor, inibe o transportador 5-HT, SERT). Ao contrário das anfetaminas, o metilfenidato não é um substrato para esses transportadores e, como tal, não entra nos terminais nervosos para facilitar a liberação de norepinefrina (NE) e dopamina (DA) (Heal *et al.*, 2009). Esse produz uma elevação profunda e sustentada da NE e DA extracelular.

O metilfenidato é oralmente ativo, sendo absorvido pelo intestino e cólon, mas sofre um metabolismo pré-sistêmico de modo que apenas cerca de 20% entram na circulação sistêmica. Após a administração oral a absorção é lenta – pico depois de aproximadamente 2 horas – a qual pode limitar a intensidade de alguma resposta eufórica à substância. É metabolizado pela carboxilesterase e tem uma meia-vida de cerca de 2-4 horas. É usado para terapêutica (quadro clínico a seguir).



Usos clínicos dos estimulantes do SNC

- Os estimulantes do SNC têm poucas indicações terapêuticas legítimas. Quando apropriado, são iniciados por especialistas.
- Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH): **metilfenidato**

atomoxetina (Cap 47). A **dexanfetamina** é uma alternativa para crianças que não respondem.

- Narcolepsia: **modafinila** para o sono excessivo; **oxibato** para reduzir a cataplexia (que pode estar associada à narcolepsia).
- Apneia da prematuridade: *alcaloides de xantina* (sob supervisão especializada em hospital) são eficazes; **cafeína** é preferível à **teofilina**.

Modafinila

A **modafinila** é o primeiro metabólito do **adrafenil**, um fármaco introduzido para o tratamento da narcolepsia na década de 1980. Desde 1994 a modafinila está disponível como fármaco. Ela inibe a recaptura de dopamina ligando-se ao DAT, mas com baixa potência. Um estudo de imagem do cérebro humano revelou que a modafinila bloqueia o DAT e aumenta os níveis de dopamina extracelular no *caudado*, *putamen* e núcleo *accumbens* (Volkow *et al.*, 2009). A modafinila também produz outros efeitos incluindo a ativação do receptor α_1 -adrenérgico, potencializa a liberação de 5-HT, glutamato e histamina e inibe a liberação de GABA, bem como potencializa a conectividade entre neurônios. A contribuição de cada ação para os efeitos comportamentais da modafinila permanece por esclarecer. A modafinila é também dita como potencializadora do desempenho cognitivo (pág. 594) e, por esse motivo, vem ganhando popularidade como “pílula da inteligência” (Cap. 58).

A modafinila é bem absorvida pelo intestino, metabolizada no fígado e tem uma meia-vida de 10-14 h. Quanto à melhora de humor, existe pouca evidência de que a modafinila produza níveis significativos de euforia quando administrada pela boca, mas os comprimidos podem ser esmagados e aspirados para obter um início mais rápido do efeito. A modafinila é muito insolúvel para utilização de injeções intravenosas.

Uso clínico dos estimulantes

Transtorno do déficit da atenção com hiperatividade (TDAH)

O principal uso das anfetaminas e do metilfenidato é no tratamento do TDAH, uma condição frequente e progressivamente diagnosticada, que se estima ocorrer em até 9% dos jovens cuja hiperatividade incessante e atenção muito limitada desagregam seu desenvolvimento escolar e social. A eficácia do tratamento farmacológico (p. ex., com metilfenidato) tem sido confirmada em ensaios controlados, mas existe preocupação com possíveis efeitos adversos em longo prazo, uma vez que o tratamento pode ser continuado pela adolescência ou mais além. O tratamento farmacológico deve fazer parte de um programa que inclui, se possível, intervenção psicológica, e deve ser iniciado depois de o diagnóstico ter sido confirmado por um especialista. Pensa-se que distúrbios nas vias da norepinefrina e dopamina no córtex frontal e gânglios basais estejam relacionados com a sintomatologia da TDAH, mas existe ainda controvérsia sobre a importância relativa de cada monoamina e as regiões cerebrais específicas envolvidas nas

ações dos fármacos para aliviar os sintomas de TDAH.

Têm sido desenvolvidas formulações de anfetamina e metilfenidato de liberação lenta para conseguir níveis de fármaco mais estáveis, inferiores aos necessários para produzir euforia. A D-anfetamina conjugada com a lisina (**lisdexanfetamina**) é um pró-fármaco inativo que, após administração oral, é clivado enzimaticamente para liberar D-anfetamina, resultando em um início de ação mais lento e possivelmente em um potencial de uso abusivo mais reduzido.

▼ Outros tratamentos farmacológicos para TDAH incluem o inibidor da captura de norepinefrina, a **atomoxetina** (Cap. 47), e agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, como a **clonidina** e a **guanfacina**. O inibidor da captura de monoamina, modafinila, não foi aprovado para uso pediátrico, mas pode ser eficaz em adultos com TDAH. A **melatonina** (Cap. 39) melhora os padrões do sono em indivíduos com TDAH. A farmacologia dos fármacos utilizados no tratamento do TDAH é revisada por [Heal et al. \(2009\)](#).

Narcolepsia

Esse é um distúrbio do sono, raro e incapacitante, no qual o paciente adormece súbita e imprevisivelmente em intervalos frequentes no dia, enquanto sofre de insônia noturna. Esse é frequentemente acompanhado de *cataplexia* (paralisia de início súbito e extensão variável, deflagrada frequentemente por emoções, às vezes com postura “congelada”). A anfetamina é útil, mas não completamente eficaz. A modafinila também é eficaz na redução da necessidade de dormir. O **oxibato de sódio**, o sal de sódio do γ -hidroxibutirato (também conhecido como GHB e usado abusivamente com frequência; Cap. 38), é um depressor do SNC que, paradoxalmente, está licenciado para a prevenção de cataplexia.

Supressores do apetite

As anfetaminas e substâncias semelhantes, como a dexfenfluramina, reduzem o apetite, mas não são mais usadas com esse fim. Elas são ineficazes em manter a perda de peso, e têm efeitos secundários cardiovasculares e no SNC perigosos, particularmente a hipertensão pulmonar, que pode ser tão grave a ponto de haver necessidade de transplante de coração-pulmão.

Cocaína

A **cocaína** (Streatfeild, 2002) é encontrada nas folhas de um arbusto sul-americano, a coca. Essas folhas são usadas por suas propriedades estimulantes por nativos da América do Sul, particularmente aqueles de áreas montanhosas, que a usam para reduzir o cansaço durante o trabalho em grandes altitudes.

Um considerável significado místico foi ligado aos poderes da cocaína para elevar o espírito humano abatido, e Freud testou o fármaco extensamente em seus pacientes e em

sua família, publicando uma influente monografia, em 1884, preconizando seu uso como psicoestimulante.¹ O colega oftalmologista de Freud, Köller, obteve suprimentos do fármaco e descobriu sua ação anestésica local ([Cap. 43](#)), mas não se comprovou que os efeitos psicoestimulantes da cocaína fossem clinicamente úteis. De outra forma, fizeram com que ela se tornasse um fármaco usado generalizadamente para uso abusivo em países ocidentais. Os mecanismos e tratamento do uso abusivo da cocaína são discutidos no [Capítulo 49](#).



Anfetaminas

- Os principais efeitos são:
 - aumento da atividade motora
 - euforia e excitação
 - insônia
 - anorexia
 - com administração prolongada, comportamento estereotipado e psicótico.
- Os efeitos devem-se principalmente à liberação de catecolaminas, especialmente norepinefrina e dopamina.
- O efeito estimulante dura algumas horas e é seguido de depressão e ansiedade.
- A tolerância aos efeitos estimulantes desenvolve-se rapidamente, embora possam persistir os efeitos simpatomiméticos periféricos.
- As anfetaminas induzem forte dependência psicológica.
- A psicose por anfetamina, que se assemelha muito à esquizofrenia, pode desenvolver-se depois de uso prolongado.
- As anfetaminas podem ser úteis no tratamento de narcolepsia e também (paradoxalmente) no controle de crianças hiperativas. Já não são usadas como supressores do apetite.
- Sua principal importância é no uso abusivo de fármacos.

Efeitos farmacológicos

A cocaína se liga e inibe os transportadores NET, DAT e SERT ([Caps. 14, 15 e 39](#)), produzindo acentuado efeito estimulante psicomotor e potencializando os efeitos periféricos da atividade nervosa simpática.

Nos seres humanos, a cocaína produz euforia, loquacidade, aumento da atividade motora e ampliação do prazer. Os usuários se sentem em alerta, energética e fisicamente fortes, e acreditam que possuem capacidades mentais melhoradas. Seus efeitos assemelham-se aos das anfetaminas, embora ela tenha menor tendência para produzir comportamento estereotipado, delírios, alucinações e paranoia. Evidências em camundongos transgênicos *nocaute* indicam que os efeitos eufóricos da cocaína envolvem a inibição da recaptura da dopamina e 5-HT. Com dosagem excessiva, podem ocorrer tremores e convulsões, seguidos de depressão respiratória e vasomotora. As ações simpatomiméticas periféricas levam à taquicardia, vasoconstrição e aumento da pressão

arterial. A temperatura do corpo pode aumentar pelo aumento da atividade motora, juntamente com redução da perda de calor.

Animais de experimentação rapidamente aprendem a pressionar uma alavanca para autoadministrarem cocaína e irão consumir níveis tóxicos do fármaco se o acesso não for limitado. Em camundongos transgênicos que não apresentam o receptor D_2 , a melhora dos efeitos locomotores da cocaína é reduzida, porém surpreendentemente a autoadministração da cocaína aumenta, em contraste com outros fármacos, como etanol e morfina (De Mei *et al.*, 2009).

Uso crônico, tolerância e dependência

Sem dúvida, a cocaína causa forte dependência psicológica (Cap. 49), mas existe debate sobre o fato de o uso contínuo induzir ou não tolerância e dependência física. Os usuários podem aumentar a dose do fármaco, mas isso pode ser reflexo do desejo de efeito maior, e não do desenvolvimento de tolerância. Em animais de experimentação, pode ser observada a sensibilização (o oposto da tolerância), porém a relevância dessa situação em seres humanos não está clara. Como a anfetamina, a cocaína não produz síndrome de abstinência nítida, mas podem ocorrer depressão, disforia e fadiga, após o efeito estimulante inicial. A cocaína induz dependência psicológica, na qual os usuários buscam os efeitos estimulantes e eufóricos do fármaco. Os mecanismos celulares por trás do desejo e as abordagens farmacológicas para reduzi-lo são discutidos no Capítulo 49. O padrão de dependência, evoluindo do uso ocasional para a escalada de dosagem ao uso compulsivo, é similar ao visto com as anfetaminas.

Aspectos farmacocinéticos

A cocaína é rapidamente absorvida por muitas vias. Por muitos anos, os suprimentos ilícitos consistiram em um sal hidrocloreto, que poderia ser administrado por inalação nasal ou por via intravenosa. A segunda via produz euforia intensa e imediata, enquanto a inalação nasal produz uma sensação menos drástica e também tende a causar atrofia e necrose da mucosa nasal e do septo.

O uso de cocaína aumentou expressivamente quando a forma em base livre (*crack*) passou a estar disponível como droga de rua. Quando uma solução aquosa de hidrocloreto de cocaína é aquecida com bicarbonato de sódio, são produzidos a base livre da cocaína, água, CO_2 e $NaCl$. A base livre da cocaína é insolúvel em água, precipita e pode então ser enrolada em “pedras” de *crack*. A base livre da cocaína vaporiza-se perto dos $90^\circ C$, muito mais abaixo da temperatura de derretimento do hidrocloreto de cocaína ($190^\circ C$), que queima em vez de se tornar vapor. Portanto, o *crack* pode ser fumado, com a base livre inalterada sendo rapidamente absorvido pela ampla área de superfície dos alvéolos, levando ao maior efeito no SNC do que aquele obtido inalando-se cocaína. De fato, o efeito é quase tão rápido quanto o da administração intravenosa. As consequências sociais, econômicas e até políticas dessa pequena alteração de formulação têm tido um longo alcance.

A duração da ação da cocaína, cerca de 30 minutos, é muito mais curta que a da anfetamina. Ela é rapidamente metabolizada pelo fígado.

Um metabólito da cocaína é depositado nos cabelos, e a análise de seu conteúdo, juntamente com o da haste capilar, permite que o padrão de consumo de cocaína seja monitorado, técnica que tem revelado incidência muito maior de uso da cocaína do que se relata voluntariamente. A exposição à cocaína intraútero pode ser estimada pela análise dos cabelos dos recém-nascidos.

Ocasionalmente, a cocaína ainda é usada topicamente como anestésico local, principalmente em oftalmologia e em pequenas cirurgias de nariz e garganta, onde a sua ação vasoconstritora é uma vantagem, mas não tem outros usos clínicos.

Efeitos adversos

Comumente ocorrem efeitos tóxicos nos indivíduos que fazem uso abusivo de cocaína. Os principais riscos agudos são eventos cardiovasculares sérios (arritmias cardíacas, dissecação aórtica e infarto do miocárdio ou cerebral, ou, ainda, hemorragia). Dano progressivo do miocárdio pode levar à insuficiência cardíaca até na ausência de histórico de efeitos cardíacos agudos.

A cocaína pode comprometer gravemente o desenvolvimento intrauterino do cérebro (Volpe, 1992). O tamanho do cérebro reduz-se significativamente em bebês expostos à cocaína na gravidez, e aumentam as malformações neurológicas e de extremidades. A incidência de lesões cerebrais isquêmicas e hemorrágicas e de morte súbita infantil também é maior em bebês expostos à cocaína. A interpretação dos dados é difícil porque muitos que fazem uso abusivo de cocaína também usam outras drogas ilícitas que podem afetar o desenvolvimento fetal, mas a probabilidade é que a cocaína seja altamente prejudicial.

A dependência, principal efeito adverso psicológico das anfetaminas e da cocaína, tem consequências potencialmente graves sobre a qualidade de vida (Cap. 49).



Cocaína

- A **cocaína** atua inibindo a captura de catecolaminas (especialmente dopamina) pelas terminações nervosas.
- Os efeitos comportamentais da cocaína são muito semelhantes aos das anfetaminas, embora os efeitos psicomiméticos sejam mais raros. A duração é mais curta.
- A **cocaína** usada na gravidez compromete o desenvolvimento fetal e pode produzir malformações fetais.
- A **cocaína** produz forte dependência psicológica.

Metilxantinas

Várias bebidas, particularmente o chá, o café e o cacau, contêm metilxantinas, às quais se devem seus efeitos estimulantes centrais leves. Os principais compostos responsáveis são a **cafeína** e a **teofilina**. As nozes da planta cola também contêm cafeína, que está

presente em refrigerantes com sabor de cola. No entanto, as fontes mais importantes são, de longe, o café e o chá, responsáveis por mais de 90% do consumo de cafeína. Uma xícara de café instantâneo ou chá forte contém 50-70 mg de cafeína, enquanto o café filtrado contém cerca de duas vezes mais. Entre os adultos, em países onde se bebem chá e café, o consumo diário médio de cafeína é de cerca de 200 mg. Mais informação sobre a farmacologia e toxicologia da cafeína é apresentada em [Fredholm *et al.* \(1999\)](#).

Efeitos farmacológicos

As metilxantinas têm as seguintes ações farmacológicas principais:

- estimulação do SNC
- diurese ([Cap. 29](#))
- estimulação do músculo cardíaco ([Cap. 21](#))
- relaxamento da musculatura lisa, especialmente da musculatura brônquica ([Cap. 28](#)).

Os dois últimos efeitos assemelham-se aos da estimulação dos receptores β -adrenérgicos ([Caps. 14, 21 e 28](#)). Acredita-se que isso ocorra porque as metilxantinas (especialmente a **teofilina**) inibem a fosfodiesterase, que é responsável pelo metabolismo intracelular de AMPc ([Cap. 3](#)). Desse modo, aumentam o AMPc intracelular e produzem efeitos que simulam os de mediadores que estimulam a adenil ciclase. As metilxantinas também antagonizam muitos dos efeitos da adenosina, atuando sobre os receptores A_1 e A_2 ([Cap. 16](#)). Camundongos transgênicos que não possuem receptores A_2 funcionais são anormalmente ativos e agressivos e deixam de mostrar aumento da atividade motora em resposta à cafeína, sugerindo que o antagonismo nos receptores A_2 seja responsável por parte, pelo menos, de sua ação estimulante no SNC. A cafeína também sensibiliza os receptores de rianodina ([Cap. 4](#)), porém esse efeito ocorre em concentrações mais elevadas (> 10 mmol/l) do que aquelas alcançadas na ingestão recreativa da cafeína. A concentração de cafeína alcançada no plasma e no cérebro depois de duas ou três xícaras de café forte – cerca de $100 \mu\text{mol/l}$ – é suficiente para produzir apreciável bloqueio dos receptores de adenosina e pequeno grau de inibição da fosfodiesterase. O efeito diurético provavelmente decorre de vasodilatação da arteríola glomerular aferente, causando aumento da taxa de filtração glomerular.

A cafeína e a teofilina têm efeitos estimulantes muito parecidos sobre o SNC. Em seres humanos, notam-se redução do cansaço, com melhora da concentração e um fluxo de pensamento mais claro. Isso é confirmado por estudos objetivos, que têm mostrado que a cafeína reduz o tempo de reação e produz aumento na velocidade em que cálculos simples podem ser realizados (embora sem muita melhora na precisão). O desempenho nas tarefas motoras, como digitar e dirigir de maneira simulada, também melhora, particularmente em indivíduos cansados. Tarefas mentais, como a aprendizagem de sílabas, testes de associação e assim por diante, também são facilitadas por doses moderadas (até 200 mg de cafeína ou cerca de duas xícaras de café), mas prejudicadas por doses maiores. A insônia é comum. Por comparação com as anfetaminas, as metilxantinas produzem menos estimulação locomotora e não induzem euforia, padrões de comportamento estereotipados ou estado psicótico, mas seus efeitos sobre o cansaço e a

função mental são semelhantes.

A tolerância e hábito se desenvolvem em pequena escala, porém muito menor do que com as anfetaminas, e são discretos os efeitos da retirada. A cafeína não é autoadministrada por animais e não pode ser classificada como fármaco produtor de dependência.

Uso clínico e efeitos adversos

Existem alguns usos clínicos para a cafeína. É associada à aspirina em algumas preparações para tratar cefaleias e outras dores, e com a ergotamina em algumas preparações para enxaqueca, sendo o objetivo produzir sensação de alerta levemente agradável. As metilxantinas são estimulantes respiratórios eficazes no tratamento da apneia da prematuridade (um distúrbio de desenvolvimento causado pela imaturidade no controle do centro respiratório), para a qual é indicação da cafeína é preferível em relação à teofilina pelo seu longo tempo de meia-vida e segurança. A teofilina (formulada como **aminofilina**) é usada principalmente como broncodilatador no tratamento de crises intensas de asma (Cap. 28). Testes *in vitro* mostram que tem atividade mutagênica, e grandes doses são teratogênicas em animais. No entanto, estudos epidemiológicos não têm mostrado evidência de efeitos carcinogênicos ou teratogênicos em seres humanos que fazem uso de chá ou café.

Catinonas

A **catinona** e a **catina** são os ingredientes ativos encontrados no arbusto *khat*. A mastigação de suas folhas é popular em partes da África, como Etiópia e Somália, e seu uso está se expandindo pelas populações nos países ocidentais.

Alguns derivados de catinona apareceram recentemente como drogas de uso recreativo que produzem elevação do humor e melhora da função mental. A **mefedrona** eleva os níveis extracelulares de dopamina e 5-HT, possivelmente por inibição da recaptura e aumento da liberação. Substâncias com ação similar incluem a **metedrona** e a **metilona**. A última é reportada como sendo mais parecida com o MDMA nos efeitos que produz.



Metilxantinas

- **Cafeína** e **teofilina** produzem efeitos estimulantes psicomotores.
- O consumo médio de **cafeína** em bebidas é de cerca de 200 mg/dia.
- Os principais efeitos psicológicos são redução da fadiga e melhora do desempenho mental, sem euforia. Mesmo doses elevadas não causam comportamento estereotipado ou efeitos psicomiméticos.
- As metilxantinas atuam principalmente por antagonismo dos receptores A_2 da purina e, em parte, inibindo a fosfodiesterase, produzindo assim efeitos semelhantes aos dos agonistas dos receptores β -adrenérgicos.

- As ações periféricas são exercidas principalmente sobre o coração, a musculatura lisa e o rim.
- A **teofilina** é usada clinicamente como broncodilatador; a **cafeína** é usada como estimulante respiratório na apneia da prematuridade e como aditivo em várias bebidas e analgésicos.

Outros estimulantes

A **benzilpiperazina (BZP)**, outra droga de uso recreativo banida, produz estimulação e euforia semelhante à anfetamina. Ela tem uma farmacologia “rica”, inibindo a recaptura de 5-HT, bem como da dopamina e norepinefrina, mas com potência menor. É também antagonista dos receptores α_2 -adrenérgicos e agonista dos 5-HT_{2A}.

A **arecolina**, agonista colinérgico, é um estimulante leve presente na noz de betel, que potencializa a aprendizagem e a memória. Seu uso é amplamente difundido na Índia, Tailândia, Indonésia e em outras culturas asiáticas.

Fármacos potencializadores da cognição

Os fármacos “potencializadores da cognição” são substâncias que:

- reduzem a fadiga (estimulantes), permitindo ao usuário executar funções por mais tempo (p. ex., completar tarefas complexas, estudar para provas, ultrapassar o *jet lag*);
- aumentam a motivação e concentração;
- alteram o processamento da memória (*i. e.*, aumentam a memória).

Quanto a isso, é importante a distinção entre substâncias que apenas melhoram as capacidades dos indivíduos quando esses estão fatigados, e aquelas que podem melhorar a capacidade cognitiva mesmo em indivíduos não fatigados.

Os potencializadores da cognição têm potencial terapêutico no tratamento de doenças psiquiátricas associadas à disfunção cognitiva, como a doença de Alzheimer ([Cap. 40](#)), esquizofrenia ([Cap. 46](#)), depressão ([Cap. 47](#)) e dependência de drogas ([Cap. 49](#)), ou (controversamente) para fazer pessoas normais mais “inteligentes”.

Os principais fármacos utilizados para potencializar o desempenho cognitivo, normalmente na ausência de aconselhamento médico, são a cafeína, anfetaminas, metilfenidato, modafinila, arecolina e **piracetam**. Enquanto a sua eficácia é frequentemente apregoada pelos indivíduos que os usam, e pela mídia, a eficácia real segundo estudos científicos é inconclusiva e ambígua ([Repantis et al., 2010](#); [Smith e Farah, 2011](#)).

Muitos estudos têm revelado que as anfetaminas melhoram o desempenho mental em indivíduos fatigados. O desempenho mental é melhorado para tarefas simples e tediosas, muito mais do que para tarefas difíceis. Pensa-se que as anfetaminas aumentam a capacidade para concentrar e manter o controle pessoal. Para além de reduzir a fadiga, o metilfenidato tem um efeito positivo na consolidação da memória de longo prazo. A modafinila potencializa a atenção em indivíduos descansados, enquanto melhora a

vigilância, memória e funções executivas em indivíduos privados de sono.

As anfetaminas e a modafinila têm sido utilizadas para melhorar a performance de soldados, pilotos militares e outros que precisam se manter alertas sob condições extremamente fatigantes. Elas também têm estado em voga como meio de ajudar os estudantes a concentrarem-se antes e durante as provas, mas a melhora causada pela redução da fadiga é dita, por vezes, como sendo contrabalançada pelos erros do excesso de confiança e pela diminuição da capacidade em lidar com grandes quantidades de informação.²

O **piracetam**, que é um modelador alostérico positivo nos receptores AMPA, potencializa a memória em adultos não fatigados, e existe evidência clínica limitada da melhora da leitura em crianças disléxicas.

Vários outros fármacos têm sido propostos como sendo possuidores de atividade potencializadora de cognição, mas ainda se aguarda evidência firme da sua eficácia. Um largo espectro de novos alvos tem sido investigado. Como em muitas doenças do SNC, a importância do glutamato e seu receptor é muito especulada, mas ainda se aguardam fármacos novos e eficazes que atuem no sistema glutaminérgico (Collingridge *et al.*, 2013; Harms *et al.*, 2013).

Fármacos psicomiméticos

Os fármacos psicomiméticos (também denominados fármacos *psicodélicos* ou *alucinógenos*) afetam o pensamento, a percepção e o humor, sem causar acentuada estimulação psicomotora ou depressão (Nichols, 2004). Pensamentos e percepções tendem a se tornar distorcidos e oníricos, em lugar de ser simplesmente mais aguçados ou vagos, e a mudança de humor, da mesma forma, é mais complexa que a simples mudança na direção da euforia ou da depressão. O importante é que os psicomiméticos não causam dependência, embora seus efeitos psicológicos se sobreponham aos dos principais psicoestimulantes fortemente promotores de hábito, como a cocaína e as anfetaminas.

Os fármacos psicomiméticos incluem os seguintes:

- Os fármacos que atuam sobre os transportadores ou receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Esses incluem a **dietilamida do ácido lisérgico (LSD)**, a **psilocibina** e a **mescalina**, que são agonistas nos receptores 5-HT₂ (Caps. 15 e 39), e a **MDMA** (*ecstasy*), que atua principalmente por inibição da captura de 5-HT. A MDMA também atua sobre muitos outros receptores e transportadores e tem os efeitos psicoestimulantes poderosos e típicos das anfetaminas, bem como efeitos psicomiméticos.
- A **cetamina** e a **fenciclidina** são antagonistas nos receptores de glutamato do tipo NMDA.
- O **Δ⁹-tetra-hidrocanabinol (THC)**, (Cap. 19), ingrediente ativo da *cannabis*, produz mistura de efeitos psicomiméticos e depressivos semelhantes, porém menos pronunciados que aqueles produzidos pelo LSD.
- A **salvinorina A** é agonista dos receptores κ-opioides (Cap. 42).

LSD, Psilocibina e mescalina

O LSD é um psicomimético excepcionalmente potente, capaz de produzir fortes efeitos no homem, em doses inferiores a 1 µg/kg. É um derivado químico do ácido lisérgico, que ocorre no fungo do cereal *ergot* (Cap. 15).

▼ O LSD foi primeiramente sintetizado por Hoffman, em 1943. Hoffman engoliu deliberadamente cerca de 250 µg de LSD (a dose limite é agora conhecida como sendo ao redor de 20 µg) e escreveu sobre a experiência 30 anos mais tarde: “As faces daqueles que estavam ao meu redor pareciam máscaras coloridas grotescas... acentuada inquietação motora, alternando com paralisia... sensação pesada na cabeça, extremidades e no corpo inteiro, como se estivessem cheios de chumbo... reconhecimento claro de minha condição, estado em que algumas vezes observava, à maneira de um observador independente, que eu gritava meio loucamente.” Esses efeitos duraram algumas horas, após as quais Hoffman adormeceu “e acordou, na manhã seguinte, sentindo-se perfeitamente bem”. À parte desses efeitos psicológicos dramáticos, o LSD tem poucos efeitos fisiológicos.

A mescalina, que é derivada de um cacto mexicano, sendo conhecida como alucinógeno há muitos séculos, ficou famosa com Aldous Huxley, em *The Doors of Perception* (*As Portas da Percepção*). É quimicamente relacionada com a anfetamina.

A psilocibina é obtida de um fungo (“cogumelo mágico”). Os seus efeitos são os mesmos experimentados com o LSD.

Efeitos farmacológicos

Os principais efeitos desses fármacos se dão sobre a função mental, mais notavelmente a alteração da percepção, de tal modo que imagens e sons pareçam distorcidos e fantásticos. Ocorrem alucinações – visuais, auditivas, táteis ou olfativas – e as modalidades sensitivas podem ficar confusas, de modo que os sons sejam percebidos como visões. Os processos de pensamento tendem a ficar ilógicos e desconectados, mas os indivíduos têm o discernimento de que seu distúrbio é induzido pelo fármaco e, em geral, acham a experiência hilariante. Ocasionalmente, em especial se o usuário já está ansioso, o LSD produz uma síndrome extremamente perturbadora (a “viagem ruim”), na qual a experiência alucinatória assume qualidade ameaçadora e pode ser acompanhada de delírios paranoides. Foram relatados *flashbacks* da experiência alucinatória semanas ou meses mais tarde.

O LSD atua sobre vários subtipos de receptores 5-HT (Caps. 15 e 39); acredita-se que seus efeitos psicomiméticos sejam mediados principalmente pelas ações agonistas no receptor 5-HT_{2A} (Nichols, 2004). Ele inibe as descargas de neurônios contendo 5-HT nos núcleos da rafe (Cap. 39), aparentemente atuando como agonista nos autorreceptores inibitórios dessas células. A importância dessa resposta para os efeitos psicomiméticos não é clara. A psilocibina é desfosforilada a psilocina, que é um agonista de vários receptores de 5-HT, inclusive o receptor 5-HT_{2A}. O mecanismo de ação da mescalina é

menos definido. Existem relatos contraditórios sobre a atividade nos receptores 5-HT_{2A}. Também foi descrita sua ação como inibidor do transporte de monoaminas.

Os principais efeitos dos fármacos psicomiméticos são subjetivos, de modo que não é surpreendente que não tenham sido realizados testes em animais que, confiavelmente, prevejam atividade psicomimética no homem.³

Dependência e efeitos adversos

Os psicomiméticos são apenas raramente autoadministrados por animais de experimentação. Na verdade, ao contrário da maioria dos fármacos que o homem usa abusivamente de modo amplo, têm propriedades aversivas, e não de reforço, nos testes de comportamento. A tolerância aos seus efeitos desenvolve-se muito rapidamente, mas não há síndrome de abstinência física em animais ou no homem.

MDMA (*Ecstasy*)

A MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) é amplamente usada como “droga de festa”, em razão da euforia, perda de inibições e onda de energia que induz. É um fármaco estimulante que também possui efeitos alucinógenos leves. Os usuários descrevem sentimentos de empatia e proximidade com os outros, e os termos “empatógeno e entactógeno” têm sido usados para descrever a MDMA e drogas relacionadas. Existe atualmente debate sobre se a MDMA, em conjunto com psicoterapia, pode ser útil no tratamento do distúrbio de estresse pós-traumático.

Efeitos farmacológicos

Embora a MDMA seja um derivado das anfetaminas (Fig. 48.1), afeta a função das monoaminas de maneira diferente das anfetaminas. Ela inibe os transportadores de monoaminas, principalmente o transportador de 5-HT, e também libera 5-HT, sendo o efeito resultante em grande aumento de 5-HT livre em certas regiões do cérebro, seguido de depleção. Ocorrem alterações semelhantes em relação à dopamina e à norepinefrina. De forma simples, os efeitos sobre a função da 5-HT determinam os efeitos psicomiméticos, enquanto as alterações de dopamina e norepinefrina são responsáveis pela euforia inicial e disforia de *rebound* mais tardia. Embora não causadora de dependência, a MDMA traz graves riscos, tanto aguda quanto em longo prazo.

Podem ocorrer doença e morte súbita mesmo depois de pequenas doses de MDMA. Isso pode ocorrer devido a vários fatores:

- Hipertermia aguda (Fig. 48.2), resultando em lesão da musculatura esquelética e, conseqüentemente, insuficiência renal. Ainda não está claro como esse efeito é produzido em seres humanos. Ele pode ser mediado centralmente através da liberação de 5-HT, dopamina e norepinefrina atuando em diversos receptores para estas monoaminas (Docherty & Green, 2010). Pode também refletir uma ação da MDMA sobre a função mitocondrial. Essa é exacerbada por danças em que se gasta muita energia e por alta temperatura ambiente, sendo que certos indivíduos podem ser particularmente suscetíveis a esse risco.

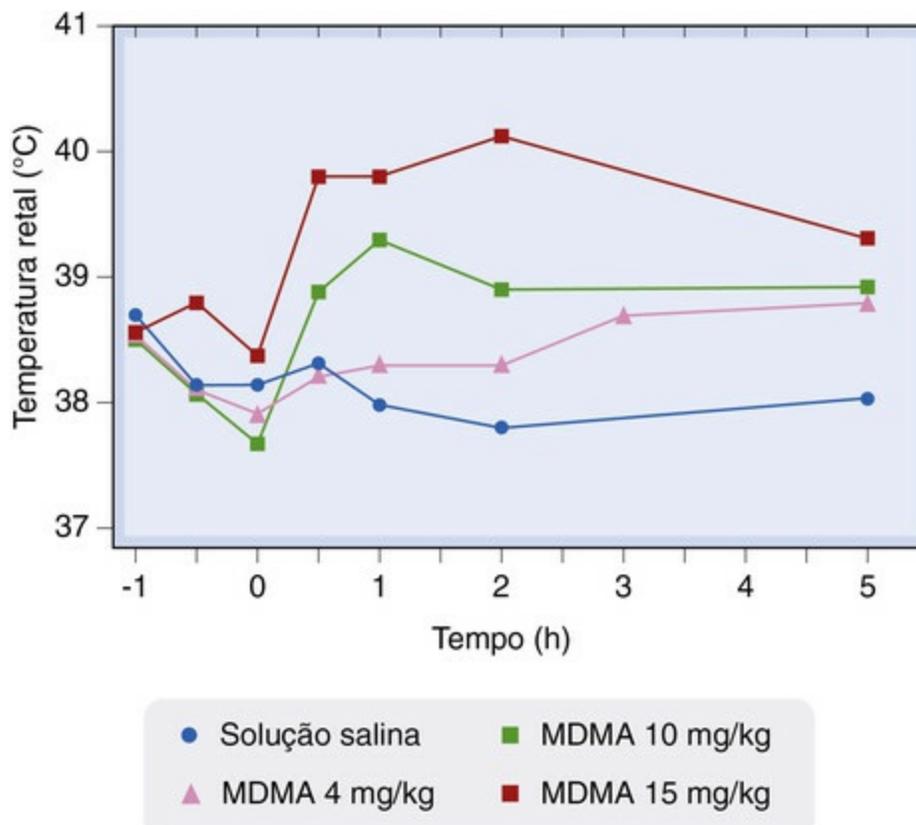


FIG. 48.2 Uma única injeção de MDMA causa aumento da temperatura corpórea em ratos de acordo com a dose. Fármaco administrado no tempo zero. (Reproduzida com a permissão de Green et al., 2004.)

- Excesso de consumo e retenção de água. Os usuários podem consumir grandes quantidades de água como resultado da atividade física e sensação de calor aumentadas. Além disso, a MDMA causa secreção inapropriada do hormônio antidiurético (Cap. 33). Isso pode levar à super-hidratação e hiponatremia (“intoxicação por água”). Os sintomas incluem tontura e desorientação, levando a colapso e coma.
- Falência cardíaca em indivíduos com condição cardíaca não diagnosticada.

Os efeitos tardios da MDMA persistem por alguns dias e compreendem depressão, ansiedade, irritabilidade e aumento da agressividade – a “melancolia do meio da semana”. Também há evidências de efeitos deletérios de longo prazo sobre a memória e a função cognitiva em grandes consumidores de MDMA. Em estudos animais, a MDMA pode causar degeneração dos neurônios de 5-HT e dopamina, mas não se tem certeza se isso ocorre no homem (Green et al., 2012).

Cápsulas e pó de *ecstasy*, ilícitos, são por vezes contaminados ou completamente substituídos por **parametoxianfetamina**, que produz efeitos comportamentais semelhantes, porém pode ser mais perigosa para o usuário. Outros fármacos relacionados são a **4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina** (2CB) e a **4-metiltioanfetamina** (4-MTA).

Cetamina e fenciclidina

A **cetamina** (“*Special K*”) é um anestésico dissociativo (Cap. 41), também usado

atualmente como droga de fins recreativos. (Morgan & Curran, 2012). Um análogo, a **fenciclidina** (PCP, “pó de anjo”) era um alucinógeno popular na década de 1970, porém seu uso declinou. Esses fármacos produzem a sensação de euforia. Em doses mais elevadas podem causar alucinações e sensação de desligamento, desorientação e torpor. A PCP foi descrita como causadora de episódios psicóticos e é usada em animais de experimentação para a produção de um modelo para a esquizofrenia (Cap. 46 e Morris, et al., 2005).

Efeitos farmacológicos

Seu principal efeito farmacológico é o bloqueio do canal receptor de NMDA (Cap. 38). Certa vez, isso foi erroneamente descrito como “ação nos receptores de σ -opioides”. A **metoxetamina**, um derivado químico da cetamina, é um antagonista NMDA e também um inibidor da recaptura de 5-HT, o que pode contribuir para os seus efeitos no SNC.

Efeitos adversos

Com o uso repetido da cetamina desenvolve-se tolerância, resultando na ingestão de doses cada vez maiores para atingir o mesmo efeito. O uso repetido está associado a efeitos tóxicos sérios e persistentes, incluindo dor abdominal, cistite ulcerativa (com dor intensa da bexiga associada), danos hepáticos e disfunção cognitiva (Morgan & Curran, 2012). A combinação de cetamina com fármacos depressores como o **álcool**, **barbitúricos** e **heroína** pode resultar em sobredosagem perigosa.

Outros fármacos psicomiméticos

A salvinorina A é um agente alucinógeno presente na planta americana *Salvia divinorum*, membro da família da menta. Originalmente era utilizada pelos mazatecas no México; recentemente seu uso se difundiu e ficou conhecida como *ecstasy herbal*. É agonista dos receptores κ -opioides (Cap. 42).⁴ Em doses elevadas, pode provocar delírio.

A **DMT** (dimetiltriptamina), **DPT** (dipropiltriptamina) e a **DOM** (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina) são fármacos alucinógenos sintéticos que produzem efeitos semelhantes ao LSD.

Os antagonistas dos receptores muscarínicos (Caps. 13 e 39), **hioscina**, **hiosciamina** e **atropina**, são encontrados em diferentes plantas, incluindo meimendro e mandrágora. O consumo pode causar alucinações, sonolência e desorientação.

A **ibogaína** é encontrada na casca da raiz dos arbustos de iboga na África, América do Sul e Austrália. Em doses elevadas, é alucinógena. Os usuários descreveram desejo reduzido de fazer uso de outras drogas, como cocaína e heroína, levando a que a ibogaína seja investigada como potencial tratamento para dependência de drogas (Cap. 49).



Psicomiméticos

- Os principais tipos são:

- dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina e mescalina
- metileno-dioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*)
- cetamina e fenciclidina.

- Seu principal efeito é causar distorção sensitiva e experiências alucinógenas.
- O LSD é excepcionalmente potente, produzindo sensação de dissociação duradoura e distúrbio do pensamento, algumas vezes com alucinações e delírios assustadores que podem levar à violência. Os episódios alucinantes podem retornar depois de longo intervalo.
- O LSD e a **fenciclidina** precipitam crises esquizofrênicas em pacientes suscetíveis, e o LSD pode causar alterações psicopatológicas duradouras.
- O LSD parece atuar como agonista nos receptores de 5-HT_{2A}.
- A MDMA é um análogo da anfetamina que tem efeitos psicoestimulantes potentes, bem como efeitos psicomiméticos moderados.
- A MDMA pode causar reação hipertérmica aguda, bem como hiper-hidratação e hiponatremia, por vezes fatal.
- Os psicomiméticos não causam dependência física e tendem a ser aversivos, em vez de reforçantes, em modelos animais.
- A **cetamina** e a **fenciclidina** atuam boqueando o canal do receptor NMDA ativado por glutamato.

Referências e leitura complementar

Referência geral

Courtwright, D. T. *Forces of Habit: Drugs and the Making of the Modern World*. Cambridge: Harvard University Press; 2001. (Um registro histórico vívido dos fármacos que viciam)

Iversen, L. L., Iversen, S. D., Bloom, F. E., Roth, R. H. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press; 2009. (Um livro claro e bem escrito com informação mais detalhada em vários tópicos deste capítulo.)

Psicoestimulantes

Collingridge, G. L., Volianskis, A., Bannister, N., France, G., Hanna, L., et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. 2013; 64:13–26.

De Mei, C., Ramos, M., Litaka, C., Borrelli, E. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D₂ receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9:53–58.

Fredholm, B. B., Battig, K., Holmes, J., et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51:83–133. (Artigo de revisão abrangente que cobre aspectos farmacológicos, comportamentais e sociais de fácil compreensão.)

Harms, J. E., Benveniste, M., Maclean, J. K., Partin, K. M., Jamieson, C. Functional analysis of a novel positive allosteric modulator of AMPA receptors derived from a structure-based drug design strategy. *Neuropharmacology*. 2013; 64:45–52.

Heal, D. J., Cheetham, S. C., Smith, S. L. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology*. 2009; 57:608–618. (Revê diferentes aspectos da farmacologia dos fármacos usados no tratamento de TDAH.)

Iversen, L. L. *Speed, Ecstasy, Ritalin. The Science of Amfetamines*. Oxford and New York: Oxford University Press; 2006. (Livro de referência sobre todos os aspectos das propriedades, uso e uso abusivo de anfetaminas)

Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., Heuser, I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol. Res.* 2010; 62:187–206. (Uma avaliação crítica de estudos prévios sobre a melhora da cognição causada por fármacos.)

Smith, M. E., Farah, M. J. Are prescription stimulants ‘smart pills’? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychol. Bull.* 2011; 137:717–741.

Streatfeild, D. *Cocaine: A Definitive History*. Derby, PA: Diane Publishing Co; 2002.

Volpe, J. J. Effect of cocaine on the fetus. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:399–407.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Logan, J., et al. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA*. 2009; 301:1148–1154.

Psicomiméticos

Docherty, J. R., Green, A. R. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 160:1029–1044.

Green, A. R., Mehan, A. O., Elliott, J. M., et al. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’). *Pharm. Rev.* 2003; 55:463–508.

Green, A. R., O’Shea, E., Colado, I. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 500:3–13.

Green, A. R., King, M. V., Shortall, S. E., Fone, K. C. Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166:1523–1536.

Morgan, C. J., Curran, H. V. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2012; 107:27–38. (Extensa revisão do atual uso da cetamina e malefícios associados.)

Morris, B. J., Cochran, S. M., Pratt, J. A. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:101–106. (Revisão que discute o fato de o bloqueio dos canais NMDA pela fenciclidina simular a esquizofrenia humana.)

Nichols, D. E. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* 2004; 101:131–181. (Artigo de revisão abrangente que enfoca os receptores da 5-HT_{2A} como alvo dos fármacos psicomiméticos.)

¹Em 1860, um farmacêutico de origem corsa, Mariani, desenvolveu bebidas contendo cocaína, Vin Mariani e Thé Mariani, que eram vendidas com sucesso como tônicos. Logo, alguns imitadores começaram a movimentar-se, e o Thé Mariani tornou-se o precursor da Coca-Cola. Em 1903, a cocaína foi removida da Coca-Cola em razão de sua associação cada vez maior à dependência e criminalidade (Courtwright, 2001, contém um relato real).

²Preste atenção ao horrível caso do estudante de medicina que diz ter tomado quantidades enormes de dextroanfetamina, saiu da sala da prova com disposição confiante, depois de ter passado 3 horas escrevendo repetidamente seu nome – um

bom exemplo de comportamento estereotipado induzido por anfetaminas.

³Um dos testes mais bizarros envolve aranhas, cujas teias normalmente elegantes e simétricas tornam-se desordenadas e irregulares quando os animais são tratados com LSD. Vale a pena procurar na Internet por "aranhas LSD" para ver as imagens.

⁴Em testes clínicos na Fase I de agonistas κ sintéticos como potenciais agentes analgésicos, foi descrito que esses fármacos induzem a sensação de disforia. Talvez os voluntários "normais" nesse teste tenham ficado perturbados pelas alucinações que provavelmente vivenciaram. É interessante que um agonista κ natural tenha se tornado uma droga recreativa.

Hábito, dependência e uso abusivo de drogas

Considerações gerais

Neste capítulo consideramos fármacos que são consumidos por escolha pessoal e não porque são orientados pelo médico. Fármacos no esporte são discutidos no [Capítulo 58](#). De modo geral, os fármacos discutidos neste capítulo são consumidos por serem prazerosos (hedônicos). Uma lista dos fármacos mais frequentemente usados é encontrada na [Tabela 49.1](#). Inclui fármacos que também são usados para fins medicinais (p. ex., anestésicos gerais, benzodiazepínicos, opioides e alguns psicoestimulantes), fármacos não terapêuticos que são legais em muitos países (p. ex., nicotina e etanol) e muitas outras drogas que são largamente utilizadas apesar de sua produção, venda e consumo terem sido declaradas ilegais na maioria dos países ocidentais.

Tabela 49.1

As principais drogas de uso abusivo

Tipo	Exemplos	Risco de dependência	Capítulo
Opioides	Morfina	Muito forte	42
	Diamorfina (heroína)	Muito forte	42
	Metadona	Muito forte	42
	Oxicodona	Muito forte	42
	Hidrocodona	Muito forte	42
Depressores gerais do sistema nervoso central	Etanol	Forte	Este capítulo
	Barbitúricos	Forte	44
	Anestésicos gerais (p. ex., N ₂ O, propofol)	Moderado	41
	Quetamina	Moderado	41, 48
	Solventes orgânicos (p. ex., cheirar cola)	Forte	–
Fármacos ansiolíticos e hipnóticos	Benzodiazepínicos	Moderado	44
	GHB	Provavelmente moderado	38
Estimulantes psicomotores	Anfetaminas	Forte	48
	Cocaína	Muito forte	48
	MDMA (<i>ecstasy</i>)	Fraco ou ausente	48
	Catinonas	Fraco ou ausente	48
	Nicotina	Muito forte	Este capítulo
Agentes psicotomiméticos	Ácido lisérgico dietilamina (LSD)	Fraco ou ausente	48
	Mescalina	Fraco ou ausente	48
	<i>Cannabis</i> e derivados sintéticos	Fraco	19, 47

As razões pelas quais o uso de uma droga específica é considerada como um problema pela sociedade – e dessa forma pode ser considerada “uso abusivo de droga” – são complexas e amplamente fora da área de abrangência deste livro. A droga e a sua atividade farmacológica são somente o ponto de partida. Para muitas, mas não todas as drogas de uso abusivo, o uso continuado leva à dependência. Aqui, nós revisamos rapidamente as classes relevantes de drogas e os processos biológicos em que se baseia a dependência às drogas. Também descrevemos, em detalhes, a farmacologia de duas drogas importantes que são consumidas em grandes quantidades: a **nicotina** e o **etanol**. Outras drogas de uso abusivo são descritas em outras partes deste livro ([Tabela 49.1](#)). Drogas de “estilo de vida” e de “esporte” são discutidas no [Capítulo 58](#).

Para mais informações nos vários aspectos do uso abusivo de drogas, [Koob & Le Moal \(2006\)](#).

Uso e uso abusivo de substâncias

Vários termos são usados, algumas vezes de forma trocada e algumas vezes incorreta, para descrever o uso e a consequência da administração de fármacos. Os termos que devem ser evitados estão listados na [Tabela 49.2](#). Outros termos mais úteis estão definidos no texto a seguir.

Tabela 49.2

Glossário de termos frequentemente usados e “abusados”

Dependente	Pessoa para a qual o desejo de experimentar o efeito de uma droga ultrapassa qualquer consideração sobre os problemas físicos, sociais ou psicológicos que a droga pode causar ao próprio indivíduo ou a outras pessoas. Comumente usado em meios não científicos para implicar intenção criminosa e, dessa forma, caiu em desuso para aqueles envolvidos no tratamento de pessoas com problemas com drogas
Mau uso da droga	Uso não medicinal da droga (apesar de algumas pessoas não considerarem a utilização de drogas para alterar o humor/induzir alucinações como “mau uso” ou “abuso”)
Drogado	Termo pejorativo para alguém que é dependente de uma droga
Narcóticos	Originalmente usado como um termo para descrever opioides, já que eles induzem o sono (narcose). Posteriormente, este termo tem sido usado por não cientistas para descrever uma ampla variedade de drogas de uso abusivo (incluindo cocaína, que é um estimulante!)
Uso recreacional da droga	Originalmente usado para descrever qualquer uso abusivo de droga, agora é, algumas vezes, usado para descrever o uso de drogas no contexto de bar/boate/dança
Uso de substância	Alguns governos não consideram o etanol como uma droga, então “uso de substância” (ou “uso abusivo de substância”) é usado para incluir o etanol

Uma quantidade ampla e cada vez maior de substâncias é utilizada para alterar o humor e a percepção. Elas variam desde substâncias que são usadas também como medicamentos, substâncias sintéticas não medicinais até preparações herbais ([Tabela 49.1](#)). A popularidade de cada uma delas varia entre as diferentes sociedades ao redor do mundo e dentro dessas sociedades a popularidade varia entre os diferentes grupos de pessoas.¹ Frequentemente os usuários irão fazer uso de mais de um fármaco simultânea ou sequencialmente. A polifarmácia é uma área bem pouco estudada em relação ao porquê de essas substâncias serem utilizadas, como fármacos diferentes podem interagir e ao dano potencial que pode surgir de tais práticas. Por exemplo, o álcool altera o metabolismo da cocaína, resultando no produto *cocaetileno*, que é mais potente do que a cocaína e possui toxicidade cardiovascular aumentada. O uso sequencial geralmente tem a intenção de reduzir os efeitos adversos quando o efeito do primeiro fármaco estiver passando (p. ex., uso de benzodiazepínicos quando o efeito de estimulantes estiver passando).

À primeira vista, os fármacos listados na [Tabela 49.1](#) formam um grupo farmacológico extremamente heterogêneo; há pouco em comum no nível celular e no molecular entre, digamos, **morfina**, **cocaína** e **LSD** (ácido lisérgico). O que os conecta é o fato de as pessoas acharem seus efeitos prazerosos (hedônicos) e tendem a querer repetir a experiência. A experiência pode tomar a forma de euforia intensa, melhora do humor,

alucinações, estimulação, sedação ou acalmia, dependendo do fármaco específico a ser utilizado. Nesse sentido, o uso do fármaco pode ser descrito como *busca de emoção*. No entanto, muitos usuários de fármacos apresentam problemas na saúde mental e, para eles, o uso de fármacos é uma forma de escapar da realidade, o que pode ser descrito como *automedicação*.

Uso abusivo de fármacos com prescrição médica, principalmente analgésicos opioides como **oxicodona** e **fentanil** (Cap. 42), assim como benzodiazepínicos (Cap. 44), aumentou consideravelmente nos últimos anos, especialmente nos EUA. Dessa forma, inicialmente uma pessoa pode obter uma prescrição de um fármaco opioide para tratar dor leve a moderada, mas continuar a usar o fármaco depois de a dor melhorar, experimentando assim os efeitos prazerosos do fármaco, levando ao hábito. Nos EUA, as mortes por sobredosagem de fármaco com prescrição médica triplicaram desde 1990 – de mais de 38.000 mortes devido a uso exagerado de fármacos em 2010, 60% deveram-se a fármacos com prescrição médica. Essas mortes por sobredosagem incluem tanto os usuários de fármacos com prescrição médica quanto usuários ilícitos de **heroína** que conseguiram desvio de fornecimento desses medicamentos. Fármacos ilícitos como heroína e cocaína não são mais a causa número um de morte por sobredosagem de fármacos.

O uso de fármacos envolve efeitos no cérebro que podem ser tanto agudos quanto crônicos (Fig. 49.1). O efeito imediato, agudo no humor, é a razão pela qual o fármaco é usado. Para alguns fármacos (p. ex., **anfetaminas**, Cap. 48), isso pode ser seguido de uma fase de rebote, negativa ou deprimida. O uso persistente de um fármaco pode levar ao seu uso compulsivo (hábito/dependência – um estado complexo que envolve tanto dependência psicológica quanto fisiológica) e ao desenvolvimento de tolerância. Dependência psicológica pode dar origem a um desejo intenso mesmo quando o usuário estiver sem consumir o fármaco por meses ou anos.

	Utilização da droga		Retirada da droga	
Estado produzido	Estado tóxico agudo	Dias - semanas → Estado tóxico crônico	Abstinência aguda	Meses - anos → Abstinência crônica
Efeito	Recompensa	Tolerância, dependência	Síndrome de retirada	Desejo intenso
Mecanismo	Ativação da via mesencefálica de DA Outras vias de recompensa	Alterações adaptativas em receptores, transportadores, mensageiros secundários	Alterações adaptativas descompensadas	Alteração da plasticidade sináptica (↑ PLP e DLP)

FIG. 49.1 Mecanismos celulares e fisiológicos envolvidos na dependência à droga que mostram a relação entre os efeitos imediatos e tardios da utilização e da retirada da droga. DA, dopamina; DLP, depressão de longo prazo; PLP, potencialização de longo prazo.

Administração de drogas

Para as drogas que induzem sentimentos fortes de euforia, existem dois componentes para a experiência: um efeito rápido inicial (*agitação* ou *zumbido*) e um efeito mais

prazeroso prolongado (a *onda*). A intensidade do efeito inicial é determinada pela rapidez da droga em penetrar no cérebro e ativar o seu mecanismo efector. Para muitos usuários casuais de drogas, a facilidade da administração define como a droga é utilizada (p. ex., fumar, engolir ou cheirar uma droga é relativamente fácil). Entretanto, para outros usuários de drogas que busquem uma experiência mais intensa, a via de administração e a escolha de uma determinada droga tornam-se importantes. Injeção intravenosa ou fumar resultam em uma absorção mais rápida da droga do que quando esta for tomada via oral. Heroína (nome oficial diamorfina), cocaína, anfetaminas, tabaco e *cannabis* são todas usadas por uma ou outra dessas vias. Heroína é mais popular como droga de uso abusivo do que a morfina. Isso porque penetra no cérebro mais rápido do que a morfina. No entanto, a heroína não interage com os receptores opioides, mas é rapidamente desacetilada em 6-acetilmorfina e morfina, agonistas dos receptores opioides μ (Cap. 42).

Danos causados por drogas

Todas as drogas de uso abusivo são danosas em uma extensão variável. Efeitos adversos podem ser resultado de sobredosagem de uma droga (p. ex., depressão respiratória causada por opioides), de efeitos em outros tecidos que não o cérebro (p. ex., necrose do septo nasal decorrente do uso crônico de cocaína), da via de administração (p. ex., HIV e outras infecções em usuários de drogas que compartilham agulhas), de efeitos não relacionados com as ações específicas da droga (p. ex., carcinogenicidade da fumaça do tabaco, dor grave na bexiga em usuários regulares de cetamina) ou de uso para fins ilegais (p. ex., **flunitrazepam** ou **γ -hiroxibutirato (GHB)** como drogas “Boa-noite Cinderela”). Muitos dos grandes danos são resultados da habilidade que algumas drogas têm em induzir dependência (p. ex., psicoestimulantes, opioides, etanol e tabaco) ou em revelar a suscetibilidade a doenças psicóticas em alguns indivíduos (p. ex., anfetaminas e *cannabis*).

Uma tentativa para produzir uma escala racional de dano, baseado na avaliação de um júri especializado em risco físico, tendência à dependência e custo social, foi relatada por [Nutt et al. \(2010\)](#), que argumentaram que tais graduações deveriam influenciar como os governos policiam e punem os indivíduos por fornecer e fazer uso de drogas em particular. Como esperado, o etanol, a heroína e a morfina foram consideradas como as mais danosas, sendo a *cannabis*, o LSD e o *ecstasy* (MDMA, Cap. 48) nem tanto – uma ordem que não se reflete na classificação dessas drogas sob a lei do Reino Unido.²

Dependência às drogas

Dependência às drogas define a condição humana na qual a tomada da droga torna-se compulsiva, tendo prioridade em relação a outras necessidades, geralmente com consequências adversas graves. A dependência torna-se um problema quando:

- a vontade torna-se tão insistente que domina o estilo de vida do indivíduo e prejudica a sua qualidade de vida;
- o hábito em si próprio causa dano real ao indivíduo ou à comunidade.

Exemplos desse último são a incapacidade mental e o dano hepático causado pelo etanol, as muitas doenças associadas ao fumo de tabaco, o alto risco de infecção ao injetar drogas intravenosas (especialmente HIV), o sério risco de sobredosagem com a maioria dos opioides e o comportamento criminoso ao qual alguns usuários de drogas recorrem quando precisam financiar o seu hábito.

A dependência envolve tanto componentes psicológicos quanto físicos. Estudos familiares mostram claramente que a suscetibilidade à dependência é uma característica herdada. Cerca de 50% do risco em se tornar dependente é genético, com o restante sendo do desenvolvimento (adolescentes estão sob mais risco do que adultos) e ambientais, por exemplo estresse, pressões sociais e disponibilidades da droga. Cada variante de diversos genes diferentes pode dar uma pequena contribuição à suscetibilidade geral de um indivíduo ao hábito – um cenário familiar que fornece alguns indicadores para a intervenção terapêutica. Polimorfismos nos genes de metabolização do etanol (seção sobre etanol mais adiante) são os melhores exemplos dos genes que afetam diretamente a tendência para o uso abusivo de uma droga.

Recompensa induzida por droga

A característica comum de vários tipos de drogas psicoativas aditivas é que todas produzem uma experiência *recompensadora* (p. ex., melhora do humor ou um sentimento de euforia ou acalmia).

Em estudos animais, em que o estado do humor não pode ser avaliado diretamente, a recompensa se manifesta como *reforço positivo*, isto é, um aumento na probabilidade da ocorrência de qualquer comportamento que esteja associado à experiência com a droga. Em estudos sobre *preferência condicionada de local*, os animais recebem uma droga ou placebo e são colocados em ambientes diferentes. Subsequentemente, quando testados em um estado sem a droga, eles permanecerão mais tempo no ambiente associado à experiência prévia de recompensa da droga. Outra forma de determinar se uma droga é recompensadora é testar se os animais irão se autoadministrar a droga ao pressionar uma alavanca para obtê-la ou não. Todas as drogas que promovem dependência são autoadministradas por animais de experimentação. No entanto, as drogas alucinógenas normalmente não são autoadministradas por animais de experimentação, o que pode indicar que, ao contrário dos seres humanos, eles não acham a experiência recompensadora.

Os seres humanos podem escolher se eles querem ou não experimentar ou continuar a usar drogas – dessa forma, deve haver um elemento de tomada de risco quando forem experimentar uma droga. Em testes comportamentais, observa-se que alguns ratos são muito mais impulsivos do que outros (Dalley *et al.*, 2007). Esses ratos impulsivos mostram uma taxa mais alta de autoadministração de cocaína e apresentam um nível menor de expressão de receptores de dopamina D₂ e D₃ no núcleo *accumbens* (ver a seguir em relação à importância dessa região cerebral no uso de drogas). No entanto, ratos impulsivos não são mais propensos à autoadministração de opioides.

Vias de recompensa

▼ Virtualmente todas as drogas produtoras de dependência testadas até hoje, incluindo opioides, nicotina, anfetaminas, etanol e cocaína, ativam a *via de recompensa* – a via dopaminérgica mesolímbica (Cap. 39), que se estende através do feixe prosencefálico medial, desde a área ventral do tegmento do mesencéfalo (VTA) ao núcleo *accumbens* e região límbica. Apesar de, para algumas dessas drogas, o local principal de ação ser em algum outro lugar do cérebro, todas elas elevam os níveis extracelulares de dopamina no núcleo *accumbens*, como evidenciado por microdiálise em animais e em técnicas de imagem cerebral *in vivo* em seres humanos. Os opioides aumentam os disparos dos neurônios dopaminérgicos da VTA através da redução do nível de inibição GABAérgica (desinibição) dentro da VTA, enquanto as anfetaminas e a cocaína agem em terminações nervosas dopaminérgicas no núcleo *accumbens* para liberar dopamina ou evitar a sua reabsorção (Cap. 14). Dado que a liberação de dopamina no núcleo *accumbens* também é aumentada por estímulos naturalmente recompensadores, como comida, água, sexo e carinho, pode parecer que as drogas estejam somente ativando ou hiperativando o sistema de prazer do próprio corpo. Nos usuários experientes de drogas, a antecipação do efeito pode se tornar suficiente para promover a liberação de dopamina. De forma paradoxal, estudos de imagem cerebral revelaram que, em usuários crônicos, o aumento da dopamina pode ser menor do que o esperado quando comparado com o que é visto em indivíduos que nunca usaram a droga, mesmo que, apesar disso, o estado de euforia subjetivo seja intenso de qualquer maneira. Isso pode refletir um certo grau de sensibilização, mas o mecanismo não é totalmente conhecido.

A interrupção química ou cirúrgica da via dopaminérgica VTA-*accumbens* altera os comportamentos de procura à droga em muitas situações experimentais. A deleção de receptores D_2 em uma linhagem de ratos transgênicos eliminou as propriedades de recompensa da administração de morfina sem eliminar outros efeitos opioides e não preveniu a ocorrência dos sintomas físicos de abstinência em animais dependentes de morfina (Maldonado *et al.*, 1997), sugerindo que a via dopaminérgica seja responsável pela recompensa positiva, mas não pelos efeitos de abstinência negativos. No entanto, antagonistas de receptores D_2 (fármacos antipsicóticos, Cap. 46) não foram bem-sucedidos no tratamento da adicção e, evidências mais recentes sugerem que o receptor D_1 e possivelmente o D_3 desempenhem papéis importantes. Espera-se o desenvolvimento de antagonistas ou agonistas parciais do receptor D_3 para o tratamento do uso abusivo de drogas (Newman *et al.*, 2012).

Dependência psicológica

Após ter experimentado os efeitos recompensadores de uma droga, um indivíduo pode desejar repetir a experiência. A memória de experiências prévias induzidas por drogas pode ser muito intensa e duradoura, dando origem à *fissura*; isso pode levar o indivíduo a usar a droga novamente – conhecido como *recaída* – mesmo após um período prolongado de abstinência (Weiss, 2005).

A fissura pode ser desencadeada por estresse ou por sinais como estar em um

ambiente que a pessoa associa a ter tomado a droga anteriormente ou a visão da parafernália para administração da droga (p. ex., um cachimbo de *crack* ou seringa). Juntamente com o efeito recompensador direto da droga, a interrupção do uso da droga pode ser associada a um efeito psicológico aversivo do qual o indivíduo tentará escapar ao autoadministrar a droga.

Os fatores psicológicos na dependência à droga são discutidos em detalhe por [Koob & Le Moal \(2006\)](#) e resumidos na [Figura 49.2](#).

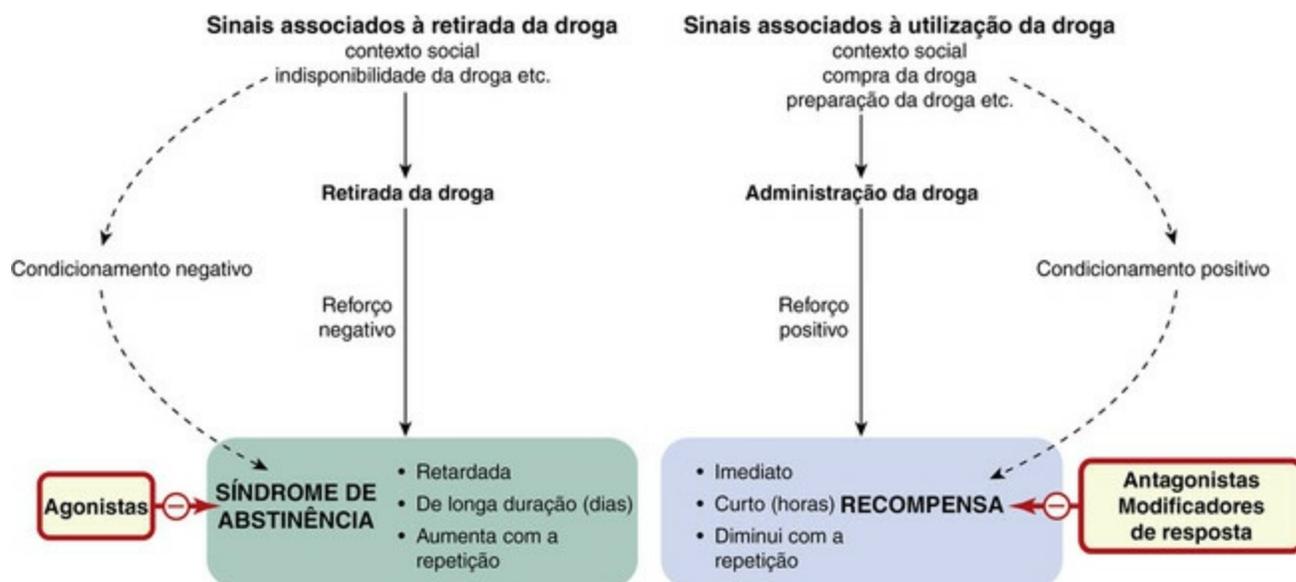


FIG. 49.2 Um esquema simplificado de alguns dos fatores psicológicos envolvidos na dependência à droga.

Dependência física

Esta condição é caracterizada por uma *síndrome de retirada* ou *abstinência* em que se experimentam efeitos fisiológicos adversos com a cessação da administração da droga ou com a administração de um antagonista. Com a interrupção da administração da droga, os efeitos da retirada podem persistir por dias ou semanas, sendo os tipos de resposta característicos do tipo de droga usada. Respostas de retirada podem ser observadas em animais após administração crônica de drogas. A intensidade da síndrome de retirada também varia entre drogas do mesmo tipo, mas com características farmacocinéticas diferentes. Intervenção farmacológica pode ser usada para reduzir a intensidade da retirada ([Tabela 49.3](#)). Vários tipos de fármacos terapêuticos, incluindo agentes antidepressivos e antipsicóticos, também produzem sintomas de retirada com a interrupção da administração, mas é importante fazer a distinção entre esse tipo comum de fenômeno de “rebote” e a dependência física associada às drogas de uso abusivo.



Dependência à droga

- A dependência ocorre quando, como resultado da administração repetida da droga, o

desejo para experimentar os efeitos de uma droga novamente torna-se compulsivo.

- A dependência ocorre com uma ampla variedade de drogas psicotrópicas, agindo através de vários mecanismos diferentes.
- A dependência pode ser subdividida em dependência psicológica e dependência física.
- A dependência psicológica (fissura) é o principal fator que leva à recaída entre os dependentes tratados.
- A característica comum de drogas que induzem dependência psicológica é que elas possuem uma ação de reforço positivo (“recompensa”) associada à ativação da via dopaminérgica mesolímbica.
- A dependência física se caracteriza por uma síndrome de abstinência, a qual varia em tipo e intensidade, de acordo com as diferentes classes de droga.
- Com a administração repetida, pode ocorrer tolerância aos efeitos da droga.
- Apesar de fatores genéticos contribuírem para o comportamento de busca à droga, nenhum gene específico foi até agora identificado.

Tabela 49.3**Abordagens farmacológicas para tratar a dependência à droga**

Mecanismo	Exemplo
Para aliviar os sintomas da retirada	Metadona (oralmente ativa) usada por pouco tempo para atenuar a retirada de opioide Ibogaína (um agente psicoativo encontrado na natureza) usada por alguns para reduzir a retirada de opioide Agonistas adrenorreceptores α_2 (p. ex., clonidina, lofexidina) para diminuir os sintomas de retirada de opioide, álcool e nicotina Antagonistas adrenorreceptores β (p. ex., propranolol) para diminuir a atividade simpática periférica excessiva Benzodiazepínicos, clometiazol, topiramato e ácido γ -hidroxibutírico (GHB) para atenuar a retirada do álcool
Substituição a longo prazo	Metadona, buprenorfina ou heroína legalizada para a manutenção de pacientes dependentes de opioides Adesivos ou <i>chicletes</i> de nicotina Vareniciclina (agonista parcial do receptor nicotínico $\alpha 4 \beta 2$)
Resposta de bloqueio	Naltrexona para bloquear os efeitos de opioides nos pacientes com retirada da droga Naltrexona e nalmefeno para reduzir o uso de etanol Mecamilamina para bloquear os efeitos da nicotina Imunização contra cocaína e nicotina para produzir anticorpos circulantes (ainda em desenvolvimento)
Terapias aversivas	Dissulfiram para induzir resposta desagradável ao etanol
Redução do uso continuado da droga (pode atuar reduzindo o desejo intenso)	Bupropiona (antidepressivo com alguma atividade antagonista ao receptor nicotínico) para reduzir o uso de tabaco Clonidina (agonista adrenorreceptor α_2) para reduzir o desejo intenso de nicotina ^a Acamprosato (antagonista do receptor NMDA) para tratar alcoolismo ^a Topiramato e lamotrigina (agentes antiepilépticos) para tratar alcoolismo e uso de cocaína ^a Ácido γ -hidroxibutírico (GHB) indicado como redutor do desejo intenso pelo álcool e cocaína ^a Baclofen indicado como redutor do uso de opioide, álcool e estimulantes ^a Modafinil para reduzir o uso de cocaína ^a Ibogaína indicada para reduzir o desejo intenso para estimulantes e opioides ^a

Notas: Medicamentos antidepressivos, estabilizadores do humor, ansiolíticos e antipsicóticos são úteis para tratar pacientes que, além do uso de drogas, também sofrem de outros transtornos mentais. O antagonista do receptor canabinoide CB₁, rimonabant, para além dos seus efeitos no tratamento da obesidade, também reduz o consumo de nicotina, etanol, estimulantes e opioides. No entanto, também induz depressão e seu uso foi descontinuado.

Veja os *links* da internet na lista de referência para mais informações sobre o tratamento de dependência a drogas.

^aO quão eficaz esses agentes são, em reduzir o uso contínuo de outras drogas de uso abusivo para além das listadas, ainda está por ser definido.

A dependência física é menos importante para manter um comportamento e a busca à droga, do que a dependência psicológica. Um grau de dependência física é comum

quando os pacientes recebem analgésicos opioides no hospital por vários dias, mas isso raramente leva ao hábito. Por outro lado, usuários de heroína que recebem cuidados durante a síndrome de abstinência física e se recuperam totalmente, ainda têm alta probabilidade de voltar a usar a droga mais tarde. Dessa forma, apesar de a dependência física influenciar o impulso para usar a droga novamente, ela não é o fator principal na dependência à droga a longo prazo e à recaída após um período prolongado de abstinência.

Tolerância

Tolerância (Cap. 2) descreve a diminuição no efeito farmacológico com a administração repetida de uma droga – se desenvolve ao longo do tempo, assim como o estado de dependência. Não acontece com todas as drogas de uso abusivo.

Mecanismos de dependência e tolerância

▼ Usuários de drogas relatam que sinais visuais – como a visão de um cachimbo de *crack* ou de uma seringa – podem evocar memórias intensas da experiência da droga e induzir desejo intenso pela droga, o que pode precipitar a recaída. Isso sugere que o aprendizado associativo pode ser um fator importante na dependência psicológica (Robbins *et al.*, 2008). Foi sugerido que as drogas alteram a formação da memória para aumentar a lembrança de experiências prévias com drogas. Nesse contexto, é importante saber que muitas drogas produzem mudanças na plasticidade sináptica, um correlato celular da formação da memória (Cap. 38). Enquanto cocaína, morfina, nicotina e etanol aumentam a potencialização a longo prazo (PLP) na VTA ao aumentar a expressão de receptores AMPA na membrana plasmática e a cocaína também aumenta a depressão a longo prazo (DLP) no núcleo *accumbens* (Hyman *et al.*, 2006).

Ao contrário do que se pensava antigamente, hoje acredita-se que a dependência física e a tolerância envolvem mecanismos diferentes (Bailey & Connor, 2005).

Os mecanismos responsáveis pela síndrome de retirada foram caracterizados com mais sucesso para a dependência a opioides, mas mecanismos semelhantes podem ser aplicados para a retirada de cocaína e etanol. No nível celular, os opioides inibem a formação de AMPc e a retirada resulta em um aumento de rebote como resultado de “superativação” da adenil ciclase, assim como a suprarregulação na quantidade desta enzima. Isso resulta na ativação da proteína quinase A (PKA), em um aumento de adenosina como consequência da conversão do AMPc em adenosina, e na ativação de um fator de transcrição – proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc (CREB). O aumento na atividade da PKA aumenta a excitabilidade dos terminais nervosos ao fosforilar transportadores de neurotransmissores para aumentar a sua condução iônica (Bagley *et al.*, 2005) assim como aumentar a liberação do neurotransmissor por ação direta no processo secretório (Williams *et al.*, 2001). A retirada resulta em liberação aumentada de GABA em várias partes do cérebro, provavelmente através dos mecanismos anteriormente descritos (Bagley *et al.*, 2011). A

liberação de outros neurotransmissores provavelmente está também aumentada. Por outro lado, os níveis extracelulares aumentados de adenosina, que agem nos receptores pré-sinápticos A₁ (Cap. 16), inibem a liberação de glutamato nas sinapses excitatórias e, dessa forma, se contrapõem à hiperexcitabilidade neuronal que ocorre durante a retirada da droga, sugerindo a possibilidade – ainda não comprovada clinicamente – que agonistas da adenosina podem ser úteis no tratamento da dependência às drogas. O CREB, que é suprarregulado no núcleo *accumbens* com a administração prolongada de opioides ou cocaína, tem um papel fundamental na regulação de vários componentes das vias de sinalização do AMPc e, animais transgênicos que não possuem CREB mostram menos sintomas de retirada (Chao e Nestler, 2004).

Para drogas como opioides, que são agonistas em receptores específicos (Cap. 42), a tolerância celular resulta, em parte, da dessensibilização dos receptores. Com a ativação prolongada por um agonista, o receptor opioide μ (MOPr) é fosforilado por várias quinases intercelulares (Williams *et al.*, 2013) – o que tanto dessensibiliza diretamente o receptor ou causa a ligação de outras proteínas ao receptor, como as arrestinas, que desconectam o receptor da sua proteína G (Cap. 3). No animal intacto, a inibição ou supressão dessas quinases reduz o nível de tolerância.



Usos clínicos de fármacos na dependência a substâncias

Dependência ao tabaco

- **Nicotina** por pouco tempo é um adjuvante na terapia comportamental em fumantes que estejam comprometidos em parar de fumar; **vareniciclina** também é usado como adjuvante, mas foi associada à ação suicida.
- **Bupropiona** também é eficaz, mas diminui o limiar de convulsões, sendo contraindicada em pessoas com fatores de risco para convulsões (e também se houver história de transtorno alimentar).

Dependência ao álcool

- Benzodiazepínicos de ação prolongada (p. ex., **clordiazepóxido**) podem ser usados para diminuir os sintomas de retirada e o risco de convulsões; eles devem ser diminuídos gradualmente, ao longo de uma a duas semanas e depois descontinuados, devido ao seu potencial de uso abusivo.
- **Dissulfiram** é usado como adjuvante na terapia comportamental nos alcoólatras adequadamente motivados após a desintoxicação; e contraindicado para pacientes nos quais a hipotensão possa ser perigosa (p. ex., aqueles com doença coronariana ou cerebrovascular).
- **Acamprosato** pode ajudar na manutenção da abstinência; é iniciado assim que a abstinência for atingida e mantido se houver recaída, e deve ser continuado durante um ano.

Dependência a opioide

- Agonistas ou agonistas parciais de opioides (p. ex., respectivamente, **metadona** ou **buprenorfina**) administrados por via oral ou sublingual. podem ser substitutos de narcóticos injetáveis, nos quais muitos dos efeitos danosos são atribuíveis à via de administração.
- **Naltrexona**, um antagonista opioide de longa duração, é usado como adjuvante para ajudar a prevenir a recaída em dependentes desintoxicados (livres de opioides por, pelo menos, uma semana).
- **Lofexidina**, um agonista α_2 (comparar com **clonidina**; Cap. 14), é usada por pouco tempo (usualmente por até 10 dias) para aliviar os sintomas da retirada de opioide, e então é diminuída gradualmente ao longo de mais 2-4 dias.

Abordagens farmacológicas para o tratamento da dependência de drogas

A partir da discussão anterior, fica claro que o uso abusivo de drogas envolve muitos fatores psicossociais e alguns genéticos, assim como mecanismos neurofarmacológicos. Então o tratamento farmacológico é somente um dos componentes das abordagens terapêuticas usadas. As principais abordagens farmacológicas (Heidbreder & Hagan, 2005) estão resumidas na Tabela 49.3. Para informações sobre outras abordagens ao tratamento da dependência de drogas, recomenda-se aos leitores consultar o *site* do National Institute on Drug Abuse (NIDA) em www.nida.nih.gov/.

Nicotina e tabaco

Plantar, fumar e mastigar tabaco faziam parte da cultura nativa em todo o subcontinente americano e na Austrália, quando os exploradores europeus visitaram pela primeira vez esses lugares. O fumo disseminou-se pela Europa durante o século XVI, vindo para a Inglaterra principalmente como resultado de sua adoção entusiástica por Walter Raleigh na corte de Elizabeth I. James I desaprovava tanto Raleigh quanto o tabaco e, no começo do século XVII, iniciou a primeira campanha antitabaco, com o apoio do Royal College of Physicians. O parlamento reagiu impondo uma taxa substancial sobre o tabaco, dando, dessa forma, um interesse econômico ao Estado na continuação do tabagismo, ao mesmo tempo em que seus conselheiros especializados oficiais divulgavam avisos enfáticos sobre seus riscos.

Até a segunda metade do século XIX, o tabaco era fumado em cachimbos e principalmente por homens. A confecção de cigarros começou no final do século XIX e agora os cigarros são responsáveis por 98% do consumo de tabaco. Cigarros com filtro (que disponibilizam uma quantidade um pouco menor de alcatrão e nicotina do que cigarros comuns) a cigarros com “baixo teor de alcatrão” (que também são baixos em

nicotina) constituem uma proporção crescente do total.³ O consumo de cigarros ao redor do mundo continua a aumentar (Fig. 49.3), apesar de estar diminuindo em alguns países como o Reino Unido⁴ e Austrália. Existem aproximadamente 1,1 bilhões de fumantes no mundo (18% da população) e o número em países em desenvolvimento está aumentando rapidamente. Seis trilhões (6×10^{12}) de cigarros são vendidos a cada ano, mais de 900 cigarros para cada homem, mulher e criança no planeta. Em 2010, 12 milhões de cigarros foram fumados por minutos em todo o mundo.

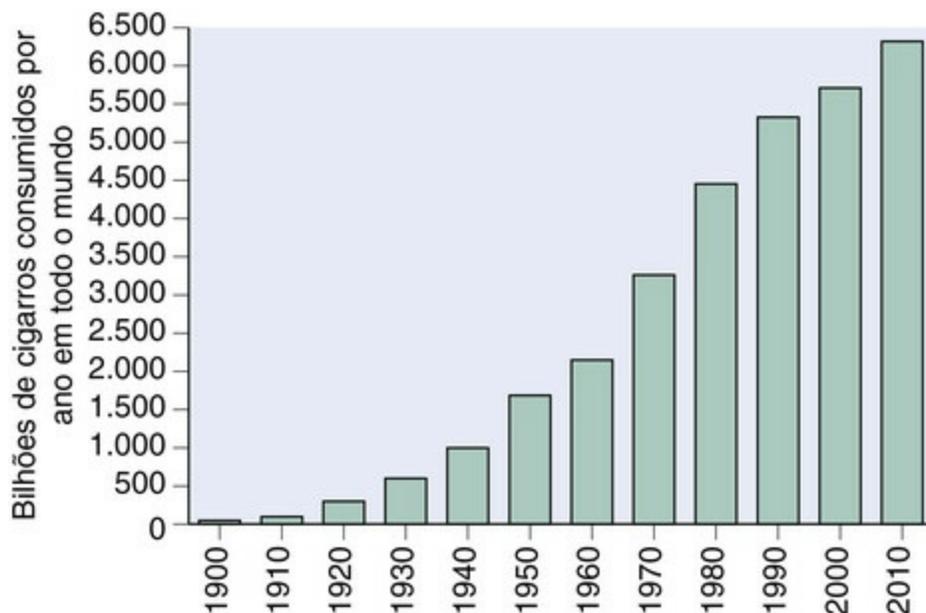


FIG. 49.3 Consumo de cigarros por ano. (Dados de www.tobaccoatlas.org.)

Efeitos farmacológicos do tabagismo

Nicotina⁵ é a principal substância farmacologicamente ativa no fumo do cigarro. Os efeitos agudos do tabagismo podem ser imitados através da injeção de nicotina e são bloqueados pela **mecamilamina**, um antagonista em receptores neuronais nicotínicos de acetilcolina (nAChRs; Cap. 13). Para revisões sobre nicotina e dependência veja (de Biasi *et al.*, 2011; Leslie *et al.*, 2013).



Tabagismo

- O consumo de cigarros ao redor do mundo continua a aumentar, apesar de no Reino Unido estar em declínio após ter atingido um pico no meio da década de 1970.
- A prevalência mundial de tabagismo é agora de cerca de 18% da população adulta, com cada fumante consumindo, em média, 5.000 cigarros por ano.
- **Nicotina** é o principal agente farmacologicamente ativo no tabaco, além dos alcatrões carcinogênicos e do monóxido de carbono.
- A quantidade de **nicotina** absorvida com um cigarro comum é de cerca de 1-1,5 mg, o

que faz com que a concentração de **nicotina** plasmática atinja 130-200 nmol/l. Esses valores dependem bastante do tipo de cigarro e da intensidade da inalação do fumo.

Efeitos no sistema nervoso central

No nível neuronal, a nicotina age no nAChRs (Cap. 39), que são amplamente expressos no cérebro, particularmente no córtex e hipocampo, e acredita-se que participem da função cognitiva, assim como da VTA, através da qual neurônios dopaminérgicos fazem projeções para o núcleo *accumbens* (a via da recompensa, Fig. 39.3). Os nAChRs são canais de cálcio controlados por ligantes localizados tanto antes quanto depois das sinapses causando, respectivamente, aumento da liberação de transmissores e excitação neuronal (Wonnacott *et al.*, 2005). A nicotina aumenta a velocidade de disparo e a atividade fásica dos neurônios dopaminérgicos da VTA (Fig. 49.4). Dos vários subtipos de nAChR (Tabela 39.2), os subtipos $\alpha 4 \beta 2$, $\alpha 6 \beta 2$ e $\alpha 7$ receberam mais atenção, mas outros subtipos também podem estar envolvidos nos efeitos recompensadores da nicotina. Assim como a ativação dos receptores, a nicotina também causa dessensibilização; logo, os efeitos de uma dose de nicotina são menores em animais após exposição sustentada à droga. Administração crônica de nicotina leva ao aumento substancial no número de nAChRs (um efeito oposto ao produzido pela administração sustentada da maioria dos agonistas dos receptores), o que pode representar uma resposta adaptativa à dessensibilização prolongada do receptor. É provável que o efeito geral da nicotina reflita um balanço entre a ativação de nAChRs, causando excitação neuronal, e dessensibilização, causando bloqueio sináptico.

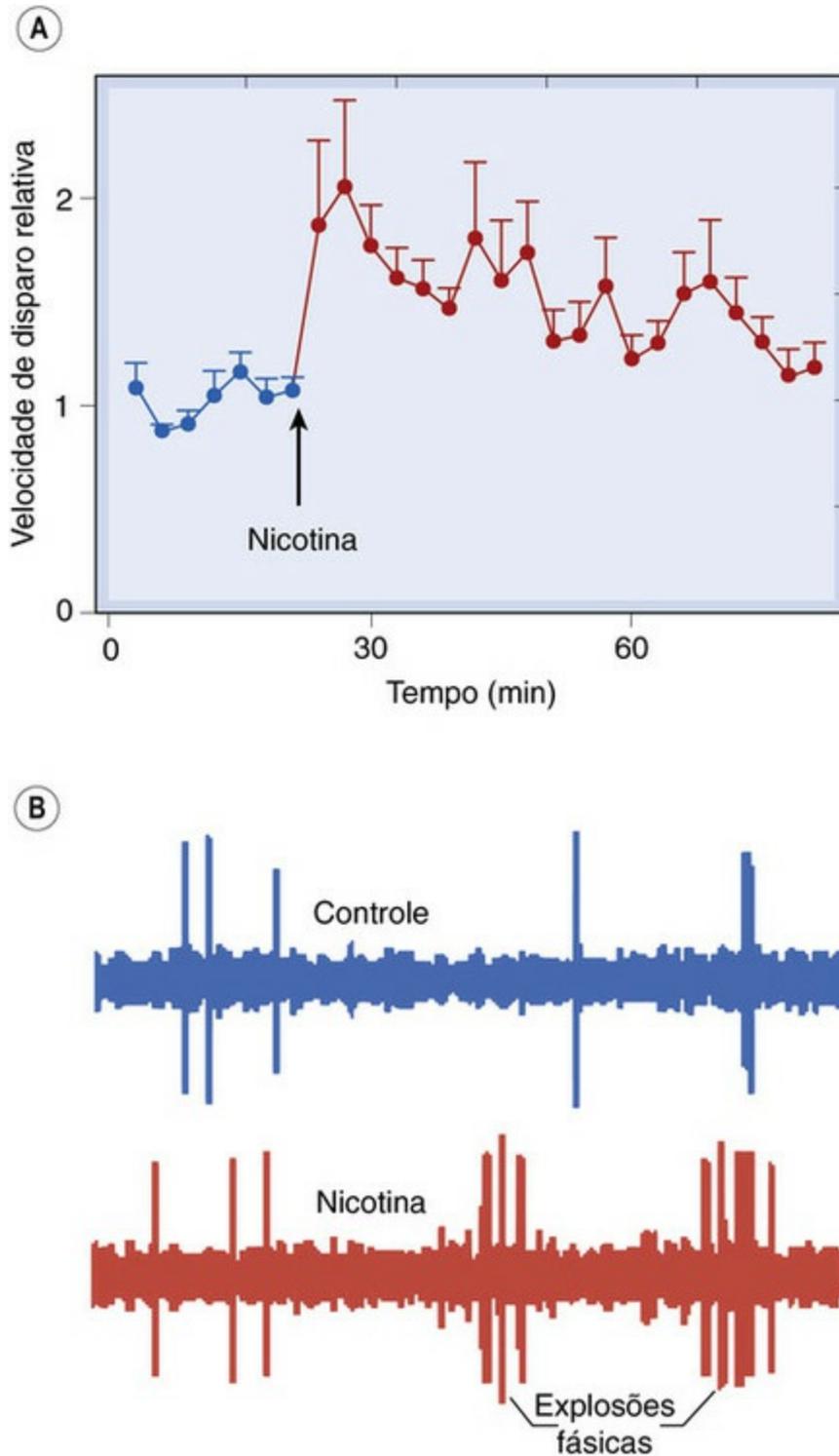


FIG. 49.4 A nicotina altera as características do potencial de ação dos neurônios dopaminérgicos da VTA nos ratos com movimentos livres.

[A] A taxa de disparo neuronal aumenta após a injeção de nicotina. [B] O disparo do potencial de ação é fásico depois da injeção de nicotina. (Adaptado de De Biasi et al. 2011.)

No nível medular, a nicotina inibe os reflexos medulares, causando relaxamento dos músculos esqueléticos, que pode ser medido através de eletromiografia. Isso por ser devido à estimulação das células inibitórias de Renshaw no corno anterior da medula espinhal. O funcionamento do cérebro de nível mais elevado, como refletido no senso subjetivo de alerta ou pelo padrão de eletroencefalografia (EEG), pode ser afetado em qualquer direção pela nicotina, de acordo com a dose e as circunstâncias. Os fumantes relatam que o fumo os acorda quando estão sonolentos e os acalma quando estão tensos e os registros de EEG mostram isso de forma ampla. Parece também que pequenas doses

de nicotina tendem a causar excitação, enquanto altas doses fazem o inverso. Testes de desempenho motor ou sensitivo (p. ex., medidas do tempo de reação ou testes de vigiância) em seres humanos geralmente mostram-se melhores após fumar e a nicotina melhora o aprendizado em ratos. Nicotina e outros agonistas nicotínicos como **epibatidina** (Cap. 42) possuem atividade analgésica significativa.

Efeitos periféricos

Os efeitos periféricos de pequenas doses de nicotina resultam da estimulação de gânglios autonômicos (Cap. 13) e de receptores sensitivos periféricos, principalmente no coração e pulmões. A estimulação desses receptores produz taquicardia, aumento do débito cardíaco e aumento da pressão arterial, redução da motilidade gastrointestinal e sudorese. Quando as pessoas fumam pela primeira vez, elas geralmente sentem náuseas e algumas vezes vomitam, provavelmente por causa da estimulação de receptores sensitivos no estômago. Todos esses efeitos diminuem com doses repetidas, apesar de os efeitos centrais permanecerem. Secreção de adrenalina e noradrenalina a partir da medula adrenal contribuem para os efeitos cardiovasculares e a liberação de hormônio antidiurético da pituitária posterior causa uma diminuição no fluxo de urina.⁶ A concentração plasmática de ácidos graxos livres é aumentada, provavelmente devido à estimulação simpática e secreção de adrenalina.

Os fumantes pesam, em média, cerca de quatro quilos a menos do que os não fumantes, principalmente por causa da diminuição da ingestão de comida; parar de fumar geralmente causa ganho de peso associado ao aumento da ingestão de comida.

Aspectos farmacocinéticos

Um cigarro comum contém cerca de 0,8 g de tabaco e 9-17 mg de nicotina, da qual cerca de 10% são absorvidos pelo fumante. Esta fração varia amplamente com os hábitos do fumante e o tipo de cigarro.

A nicotina no fumo do cigarro é rapidamente absorvida através dos pulmões, mas pouco pela boca e nasofaringe. Dessa forma, é necessário a inalação para que possa haver absorção considerável de nicotina, com cada tragada fornecendo um *bolus* diferente da droga ao SNC. O fumo do cachimbo ou do charuto é menos ácido do que o do cigarro e a nicotina tende a ser absorvida através da boca e da nasofaringe em vez dos pulmões. A absorção é consideravelmente mais lenta do que a do fumo inalado do cigarro, resultando em um pico plasmático mais tardio e mais duradouro da concentração de nicotina (Fig. 49.5). Um cigarro comum, se fumado durante 10 minutos, causa a elevação da nicotina plasmática para 15-30 ng/ml (100-200 nmol/l), caindo a cerca da metade em 10 minutos e depois mais lentamente nas próximas 1-2 horas. O declínio rápido é resultado principalmente da redistribuição entre o sangue e outros tecidos; o declínio mais lento deve-se ao metabolismo hepático, principalmente pela oxidação em um metabólito cetônico inativo, a *cotinina*. Ela possui uma meia-vida plasmática prolongada e a medição da concentração de cotinina proporciona uma medida útil do comportamento tabágico. Um adesivo de nicotina aplicado durante 24 horas faz com que a concentração plasmática

de nicotina aumente para 75-150 nmol/l ao longo de 6 horas e se mantenha praticamente constante por cerca de 20 horas. Administração através de *spray* nasal ou *chiclete* resulta em uma duração intermediária entre o fumo e o adesivo de nicotina.

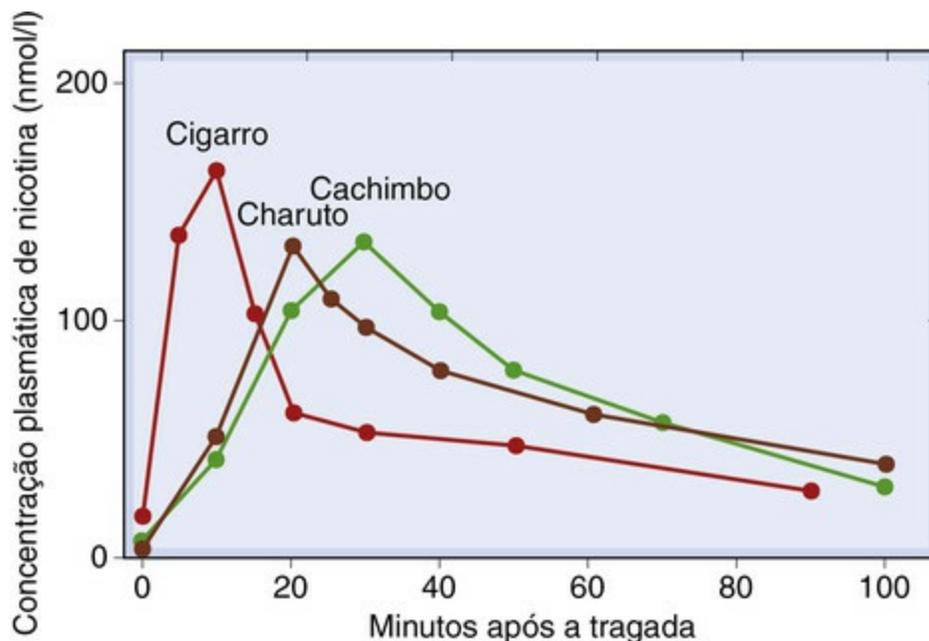


FIG. 49.5 Concentração plasmática de nicotina durante o fumo. Os indivíduos eram fumantes habituais que fumaram um cigarro, charuto ou cachimbo, de acordo com o seu hábito. (De Bowman WC, Rand M 1980 Chapter 4. In: Textbook of Pharmacology. Blackwell, Oxford.)

Tolerância e dependência

Como acontece com outras drogas que produzem dependência, três processos separados – dependência psicológica, dependência física e tolerância – contribuem para o estado geral de dependência, no qual tomar a droga se torna compulsivo.

Os efeitos da nicotina associados à estimulação ganglionar periférica mostram tolerância rápida, talvez como resultado da dessensibilização dos nAChRs. Com grandes doses de nicotina, essa dessensibilização produz um bloqueio da transmissão gangliônica (Cap. 13). Tolerância aos efeitos centrais da nicotina (p. ex., na resposta à excitação) ocorre muito menos do que na periferia. O aumento no número de nAChRs no cérebro produzido pela administração crônica de nicotina em animais (pág. 604) também acontece em fumantes “pesados”. Pelo fato de os efeitos celulares da nicotina serem diminuídos, é possível que os locais de ligação adicional representem receptores dessensibilizados em vez de funcionais.

A capacidade do fumo em provocar dependência se deve aos efeitos da nicotina combinado ao ritual do fumo (Le Foll & Goldberg, 2005). Ratos escolhem beber solução diluída de nicotina em vez de água se tiverem escolha e, em uma situação em que o pressionar de uma alavanca promove a liberação de uma injeção de nicotina – reconhecidamente em altas doses – eles aprendem rapidamente a autoadministrá-la. De forma semelhante, macacos que foram treinados para fumar ao receberem uma recompensa pelo comportamento de fumar, continuarão a fazê-lo espontaneamente (*i. e.*,

sem recompensa) se o meio contiver nicotina, mas não se em vez disso for oferecido tabaco sem nicotina. Em seres humanos, no entanto, é improvável que se tornem dependentes da nicotina fornecida por adesivos, sugerindo que outros fatores também estejam envolvidos, assim como a oferta pulsátil controlada associada ao fumo.

Como outras drogas que causam adição, a nicotina causa excitação da via de recompensa do mesencéfalo e aumento da liberação de dopamina no núcleo *accumbens*. Ratos transgênicos que não possuem a subunidade $\beta 2$ do nAChR perdem o efeito de recompensa da nicotina e o seu efeito de liberação de dopamina, confirmando a importância dos subtipos que contêm $\beta 2$ e a liberação mesolímbica de dopamina em resposta à nicotina. Em contraste com os ratos normais, os ratos mutantes não poderiam ser induzidos a autoadministrar nicotina, apesar de o fazerem com cocaína.

Em contraste com a euforia, a indução de dependência física envolve receptores de nicotina contendo subunidades $\alpha 5$ e $\beta 4$ na via habênula medial-núcleo interpeduncular. Uma síndrome de retirada física ocorre em seres humanos com a interrupção do fumo. Suas principais características são aumento na irritabilidade, desempenho prejudicado em funções psicomotoras, agressividade e distúrbios do sono. A síndrome de retirada é muito menos intensa do que aquela produzida por opioides e pode ser aliviada pela substituição da nicotina. Dura de duas a três semanas, apesar de que o desejo por cigarros persiste por muito mais tempo do que isso; recaídas durante tentativas de parar de fumar cigarros ocorrem mais comumente em um período em que a síndrome de retirada física já tenha acabado há muito tempo.



Farmacologia da nicotina

- No nível celular, a **nicotina** age nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) aumentando a liberação de neurotransmissores e aumentando a excitação neuronal. Seus efeitos centrais são bloqueados por antagonistas de receptores como a **mecamilamina**.
- No nível comportamental, a nicotina produz uma mistura de efeitos inibitórios e excitatórios.
- A **nicotina** apresenta características de reforço, associadas ao aumento da atividade na via dopaminérgica mesolímbica e a autoadministração pode ser suscitada em animais de estudo.
- Alterações na eletroencefalografia evidenciam uma resposta de excitação, e os sujeitos relatam melhora do estado de alerta acompanhado por uma redução da ansiedade e tensão.
- O aprendizado, especialmente sob estresse, é facilitado pela **nicotina**.
- Os efeitos periféricos da **nicotina** devem-se principalmente à estimulação ganglionar: taquicardia, aumento na pressão arterial e redução da motilidade gástrica. A tolerância se desenvolve rapidamente para esses efeitos.
- A **nicotina** é metabolizada principalmente no fígado, em 1-2 horas.

- O metabólito inativo, cotinina, possui uma longa meia-vida de eliminação. A excreção urinária de cotinina pode ser usada como uma medida dos hábitos tabágicos.
- A **nicotina** dá origem à tolerância, dependência física e dependência psicológica (desejo). Tentativas de interrupção a longo prazo foram bem-sucedidas em apenas cerca de 20% dos casos.
- A terapia de substituição de **nicotina** (*chiclete* ou adesivos cutâneos) aumenta a chance de parar de fumar quando combinada a aconselhamento ativo.

Efeitos danosos do tabagismo

A expectativa de vida dos fumantes é menor do que a dos não fumantes. O tabagismo causa cerca de 90% das mortes por câncer de pulmão, cerca de 80% das mortes por bronquite e enfisema e 17% das mortes por doença cardíaca. Cerca de um terço de todas as mortes por câncer pode ser atribuído ao fumo. O tabagismo é, de longe, a causa de morte mais passível de prevenção, responsável por cerca de uma em cada 10 mortes de adultos em todo o mundo. As mortes por fumo continuam a aumentar. Em 2011, o tabagismo foi responsável por cerca de seis milhões de mortes em todo o mundo (e aproximadamente 600.000 não fumantes morreram em 2011 por inalação secundária involuntária); até 2030 espera-se que as mortes aumentem para 10 milhões, principalmente devido ao aumento do tabagismo na Ásia, África e América latina.

Os principais fatores de risco são os seguintes:

- *Câncer, particularmente do pulmão e trato respiratório superior, mas também do esôfago, pâncreas e bexiga.* Estima-se que fumar 20 cigarros por dia aumenta o risco de câncer de pulmão em 10 vezes. Fumo de cachimbo e charuto possui muito menos risco do que de cigarro, apesar do risco ainda ser significativo. Alcatrão, em vez de nicotina, é o responsável pelo risco de câncer. Variantes genéticas de subunidades de receptores de nicotina foram associadas ao câncer de pulmão, apesar de os mecanismos por trás dessa associação serem pouco claros ([Hung et al., 2008](#)).
- *Doença coronariana e outras formas de doença vascular periférica.* A mortalidade entre homens com idade entre 55-64 anos por trombose coronariana é cerca de 60% maior em homens que fumam 20 cigarros por dia do que em não fumantes. Apesar de o aumento ser menor do que para câncer de pulmão, o número real do excesso de mortes associadas ao tabagismo é maior, porque a doença coronariana é muito comum. Outros tipos de doença vascular (p. ex., derrames, claudicação intermitente e gangrena diabética) também estão fortemente associadas ao fumo. Uma associação causal entre nicotina e risco cardiovascular não foi demonstrada. Sem dúvida, não se acredita que preparados de nicotina usados para ajudar os fumantes a parar de fumar possuam riscos mais sérios. Monóxido de carbono (pág. 607) poderia ser um fator. No entanto, não há aumento evidente de doença isquêmica coronariana em fumantes de cachimbo e charuto, apesar de atingirem concentrações sanguíneas similares de nicotina e carboxiemoglobina, sugerindo que outros fatores possam ser responsáveis pelo risco associado ao cigarro.

- *Doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC; [Cap. 28](#)) é um problema de saúde global importante. O fumo de cigarros é a principal causa. Parar de fumar diminui a progressão da doença. Bronquite, inflamação das membranas mucosas dos brônquios, é muito mais comum em fumantes do que em não fumantes. Esses efeitos provavelmente devem-se ao alcatrão e outros irritantes, e não à nicotina.
- *Efeitos danosos na gravidez*. O tabagismo, particularmente durante a última metade da gravidez, reduz significativamente o peso ao nascimento (cerca de 8% em mulheres que fumam 25 cigarros ou mais por dia durante a gravidez) e aumenta a mortalidade perinatal (estimada em 28% em bebês nascidos de mães que fumam na última metade da gravidez). Há evidência de que crianças nascidas de mães que fumam ficam atrás, tanto no desenvolvimento físico quanto mental, por pelo menos sete anos. Aos 11 anos de idade a diferença não é mais significativa. Esses efeitos do tabagismo, apesar de mensuráveis, são muito menores do que os efeitos de outros fatores, como classe social e ordem de nascimento. Várias outras complicações da gravidez são muito mais comuns em mulheres que fumam, inclusive aborto espontâneo (aumenta em 30-70% como o tabagismo), parto prematuro (aumenta em cerca de 40%) e placenta prévia (aumenta em 25-90%). A nicotina é excretada no leite materno em quantidades suficientes para causar taquicardia no bebê.

Os agentes provavelmente responsáveis pelos efeitos danosos são os seguintes:

- Alcatrão e irritantes, como dióxido de nitrogênio e formaldeído. O alcatrão do fumo do cigarro contém muitos hidrocarbonetos carcinogênicos conhecidos, assim como promotores de tumor, responsáveis pelo alto risco de câncer. É provável que as várias substâncias irritantes também sejam responsáveis pelo aumento de bronquite e enfisema.
- Nicotina provavelmente é responsável pelo desenvolvimento retardado do feto por causa de suas propriedades vasoconstritoras.
- Monóxido de carbono. O fumo do cigarro contém cerca de 3% de monóxido de carbono. Monóxido de carbono possui grande afinidade pela hemoglobina e o conteúdo médio de carboxiemoglobina no sangue de fumantes de cigarro é de cerca de 2,5% (comparado com 0,4% em habitantes urbanos não fumantes). Em fumantes “pesados”, até 15% da hemoglobina pode estar carboxilada, um nível que afeta o desenvolvimento fetal em ratos. A hemoglobina fetal possui uma afinidade maior para o monóxido de carbono do que a hemoglobina do adulto e a proporção de carboxiemoglobina é maior no sangue fetal do que no materno.
- Aumento no estresse oxidativo pode ser responsável pela aterogênese ([Cap. 23](#)) e doença pulmonar obstrutiva crônica ([Cap. 28](#)).

Outros efeitos do tabagismo

A doença de Parkinson é aproximadamente duas vezes mais comum em não fumantes do que em fumantes. É possível que isso reflita um efeito protetor da nicotina. Colite ulcerativa parece ser uma doença de não fumantes. Ex-fumantes estão sob alto risco para desenvolver colite ulcerativa, enquanto fumantes estão sob o menor risco. Essa tendência indica que fumar cigarros pode prevenir o aparecimento de colite ulcerativa. Em

contraste, o tabagismo parece piorar os efeitos da doença de Crohn. Relatos anteriores de que a doença de Alzheimer é menos comum em fumantes não foram confirmados; no entanto, há evidência que fumar pode aumentar a ocorrência da doença de Alzheimer em alguns grupos genéticos.



Efeitos do tabagismo

- O tabagismo é responsável por mais de 10% das mortes em todo o mundo, principalmente devido a:
 - câncer, especialmente câncer de pulmão, dos quais aproximadamente 90% dos casos têm relação com o fumo; os alcatrões carcinogênicos são os responsáveis
 - bronquite crônica; os alcatrões são os principais responsáveis.
- Fumar durante a gravidez reduz o peso ao nascimento e atrasa o desenvolvimento na infância. Também aumenta a taxa de aborto e a mortalidade perinatal. A **nicotina** e, possivelmente, o monóxido de carbono são os responsáveis.
- A incidência de doença de Parkinson é menor em fumantes do que em não fumantes.

Abordagens farmacológicas para tratar a dependência à nicotina

A maioria dos fumantes gostaria de parar, mas poucos conseguem.⁷ As clínicas para interrupção de tabagismo mais bem-sucedidas, usando uma combinação de tratamentos psicológicos e farmacológicos, atingem uma taxa de sucesso de cerca de 25%, medida como o percentual de pacientes que permaneçam abstinentes após um ano. Os principais tratamentos farmacológicos são **terapia de substituição de nicotina, vareniciclina e bupropiona** (originalmente usada para tratar depressão; [Cap. 47, Tabela 47.2](#)).

A terapia de substituição de nicotina é usada principalmente para ajudar os fumantes a parar, ao reduzir a vontade e os sintomas físicos de retirada. Devido ao fato de a nicotina ser de ação relativamente curta e não ser bem absorvida através do trato gastrointestinal, ela é dada na forma de *chiclete*, pastilhas e *sprays* orais ou nasais que podem ser usados diversas vezes ao dia ou como adesivo transdérmico que é trocado diariamente.⁸

Essas preparações causam vários efeitos colaterais, particularmente náuseas e cólicas gastrointestinais, tosse, insônia e dor muscular. Existe um risco de a nicotina causar espasmo coronariano em pacientes com doença cardíaca. Adesivos transdérmicos podem causar irritação local e coceira. Combinada com aconselhamento profissional e terapia de suporte, a terapia de substituição de nicotina praticamente duplica as chances de parar com o hábito de fumar. A nicotina por si só, sem aconselhamento ou apoio, é tão eficaz quanto placebo. Na Suécia, a utilização de “tabaco sem fumo” é encorajada e a taxa de morte relacionada ao fumo é muito mais baixa do que em qualquer outro lugar da Europa ou América do Norte.

Acredita-se que os subtipos de nAChR que contêm as subunidades $\alpha 4 \beta 2$ possam mediar as propriedades de recompensa por fumar tabaco, o que pode permitir que

agonistas seletivos sejam desenvolvidos como substitutos de nicotina com menos efeitos colaterais. A vareniciclina é um agonista parcial no subtipo $\alpha 4 \beta 2$ de nAChR e possui níveis variáveis de eficácia em outros subtipos. Sendo um agonista parcial, pode proporcionar um nível de substituição enquanto, ao mesmo tempo, bloqueia o efeito de recompensa de fumar. É eficaz em produzir recaída, mas havia a preocupação de que pudesse induzir pensamentos suicidas, tentativas de suicídio, agressão e homicídio. No entanto, um grande estudo retrospectivo (Gunnell *et al.*, 2009) não encontrou evidências aumentadas de suicídio ou de pensamentos suicidas com vareniciclina, quando comparada com outros tratamentos antitabaco.

Bupropiona (Cap. 47) é um antagonista nicotínico. Também pode agir ao aumentar a atividade de dopamina no núcleo *accumbens* já que é um bloqueador fraco da absorção de dopamina e noradrenalina, mas não está claro que isso seja responsável pela sua eficácia em tratar a dependência à nicotina. Geralmente é dada como uma formulação de liberação lenta. Parece ser tão eficaz quanto a terapia de substituição de nicotina, mesmo em pacientes não deprimidos, e possui menos efeitos colaterais. No entanto, a bupropiona diminui o limiar de convulsões, por isso não deve ser prescrita se houver outros fatores de risco para convulsões (incluindo outras drogas que diminuem o limiar de convulsões). Também é contraindicada se houver história de distúrbios alimentares ou de distúrbio bipolar e só é usada com atenção em pacientes com doença hepática ou renal. Por causa desses problemas, a nicotina permanece sendo o tratamento farmacológico de escolha na maioria dos casos.

Apesar de se ter provado que um método primitivo de fazer o corpo produzir anticorpos que se ligam e inativam a nicotina era igual a placebo em ensaios clínicos, ainda se espera que o uso de vírus geneticamente modificados induzam maiores níveis de anticorpos circulantes e seja comprovadamente mais eficaz.

Etanol

Avaliado em base molar, o consumo de etanol excede, de longe, o de qualquer outra droga. O conteúdo de etanol de várias bebidas varia desde cerca de 2,5% (cerveja fraca) a até 55% (bebidas fortes) e o tamanho da medida normal é aquela na qual uma única bebida geralmente contém cerca de 8-12 g (0,17-0,26 mol) de etanol. Sua baixa potência farmacológica se reflete no âmbito das concentrações plasmáticas necessárias para produzir efeitos farmacológicos: os efeitos mínimos ocorrem a cerca de 10 mmol/l (46 mg/100 ml) e o valor de 10 vezes essa concentração pode ser letal. O consumo médio *per capita* de etanol no Reino Unido duplicou entre 1970 e 2007, baixando aos poucos desde então. As principais mudanças foram um grande consumo de vinho em vez de cerveja entre os adultos, aumento do consumo em casa e aumento da tendência para beber em excesso, especialmente entre pessoas mais jovens.

Para fins práticos, a ingestão de etanol é geralmente expressa como unidades. Uma unidade equivale a 8 g (10 ml) de etanol e é a quantidade presente em meia dose (cerca de 250 ml) de cerveja forte, uma dose de bebidas destiladas ou um pequeno copo de vinho. Baseando-se nos riscos de saúde descritos a seguir, a recomendação é o máximo de

21-28 unidades/semana para homens e 14-21 unidades/semana para mulheres. Estima-se que no Reino Unido cerca de 33% dos homens e 13% das mulheres excedam esses níveis. O gasto anual em bebidas é de 15 bilhões de libras esterlinas, proporcionando uma receita de cerca de nove bilhões de libras esterlinas. O custo em saúde é estimado em três bilhões de libras esterlinas e o custo social em oito bilhões para crime e comportamento problemático, mais dois bilhões em faltas ao trabalho. Os governos na maioria dos países desenvolvidos estão tentando conter o consumo de álcool.

Uma excelente revisão detalhada de todos os aspectos do álcool e alcoolismo é dada por [Spanagel \(2009\)](#).

Efeitos farmacológicos do etanol

Efeitos nos neurônios do sistema nervoso central

Os principais efeitos do etanol estão no SNC (a revisão de [Spanagel, 2009](#)), onde as suas propriedades depressoras lembram aquela dos anestésicos voláteis ([Cap. 41](#)). No nível celular, o efeito do etanol é depressor, apesar de aumentar a atividade neuronal – presumivelmente por desinibição – em algumas partes do SNC, principalmente na via dopaminérgica do mesencéfalo que está envolvida na recompensa. Os principais efeitos agudos do etanol que ocorrem em concentrações (5-100 mmol/l) relevantes para o consumo de álcool em adultos são:

- aumento da inibição mediada pelo GABA e glicina;
- inibição da entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio voltagem-dependentes;
- ativação de certos tipos de canais de K^+ ;
- inibição da função do receptor ionotrópico de glutamato;
- inibição do transporte de adenosina.

Para revisão, [Harris et al. \(2008\)](#).

O etanol aumenta a ação do GABA nos receptores GABA_A de maneira semelhante aos benzodiazepínicos ([Cap. 44](#)). Seu efeito é, no entanto, menor e menos consistente do que o dos benzodiazepínicos e não foi demonstrado um claro efeito na transmissão sináptica inibitória no SNC para o etanol. Isso pode ser porque o efeito do etanol é visto somente em alguns subtipos de receptor GABA_A ([Cap. 38](#)). Exatamente quais receptores GABA_A são sensíveis ao etanol ainda não se sabe, mas aqueles que contêm subunidades δ parecem importantes. O etanol também pode agir na pré-sinapse para aumentar a liberação de GABA. O agonista inverso de benzodiazepínicos, **flumazenil** ([Cap. 44](#)), reverte as ações depressoras centrais do etanol através de uma interação não competitiva com o receptor GABA_A . O uso de flumazenil para reverter a intoxicação por etanol e tratar a dependência não teve sustentação por diversos motivos. Devido ao fato de o flumazenil ser um agonista reverso ([Cap. 2](#)) em receptores benzodiazepínicos, apresenta risco de causar convulsões e poderia causar um aumento no consumo de etanol e, dessa forma, intensificar as manifestações tóxicas a longo prazo.

O etanol produz um aumento consistente da função do receptor de glicina. Esse efeito provavelmente deve-se tanto a uma interação direta do etanol com a subunidade $\alpha 1$ do

receptor de glicina quanto a efeitos indiretos mediados pelo etanol através da ativação de PKC. O etanol também pode induzir a liberação de glicina pelos terminais nervosos.

O etanol reduz a liberação de transmissores em resposta à despolarização dos terminais nervosos ao inibir a abertura de canais de cálcio voltagem-dependentes nos neurônios. Também reduz a excitabilidade neuronal ao ativar canais de K^+ retificadores de influxo ativados pela proteína G (GIRK), assim como potencializa a atividade do canal de potássio ativado por cálcio (BK).

Os efeitos excitatórios do glutamato são inibidos pelo etanol em concentrações que produzem efeitos depressores do SNC *in vivo*. A ativação do receptor NMDA é inibida em concentrações de etanol menores das que são necessárias para afetar os receptores AMPA (Cap. 38). Outros efeitos produzidos pelo etanol incluem um aumento dos efeitos excitatórios produzidos pela ativação dos receptores nAChRs e 5-HT₃. A importância relativa desses vários efeitos nos efeitos gerais do etanol no funcionamento do SNC ainda não está clara.

Os efeitos depressores do etanol na função neuronal lembram o da adenosina atuando em receptores A₁ (Cap. 16). Em sistemas de cultura celular, o etanol aumenta a adenosina extracelular ao inibir a absorção de adenosina, e existem algumas evidências que a inibição do transportador de adenosina pode ser responsável por alguns de seus efeitos no SNC (Melendez & Kalivas, 2004).

Opioides endógenos também têm um papel nos efeitos do etanol no SNC, porque, tanto nos estudos em animais quanto em seres humanos, mostram que o antagonista do receptor opioide **naltrexona** reduz a recompensa associada ao etanol.

Efeitos comportamentais

Os efeitos da intoxicação aguda por etanol em seres humanos é bem conhecida e inclui fala arrastada, descoordenação motora, aumento da autoestima e euforia. O efeito no humor varia entre as pessoas, a maioria se tornando mais barulhenta e extrovertida, mas alguns tornando-se melancólicos e retraídos. Em níveis mais altos de intoxicação, o humor tende a ficar extremamente lábil, com euforia e melancolia, agressividade e submissão, geralmente acontecendo sucessivamente. A associação entre álcool e violência está bem documentada.

Desempenho intelectual e motor e discriminação sensitiva ficam prejudicados pelo etanol, mas as pessoas geralmente ficam incapazes de avaliar isso por si próprias. Por exemplo, foi pedido a motoristas de ônibus que dirigissem através de um espaço que eles escolheram como mínimo suficiente para que seu ônibus passasse; o etanol fez com que eles não somente batassem nas barreiras com mais frequência em qualquer parte do espaço, como também fez com que eles ajustassem mais estreitamente as dimensões do espaço, geralmente mais estreitas do que o ônibus.

Foram despendidos muitos esforços para medir os efeitos do etanol no desempenho da condução na vida real, em contraste a testes artificiais sob condições experimentais. Em um estudo americano de motoristas urbanos, foi visto que a probabilidade de estar envolvido em um acidente não foi afetada com concentrações sanguíneas de etanol de até 50 mg/100 ml (10,9 mmol/l); com 80 mg/100 ml (17,4 mmol/l) a probabilidade aumentou

em cerca de quatro vezes e com 150 mg/100 ml (32,6 mmol/l) em cerca de 25 vezes. No Reino Unido, dirigir com uma concentração sanguínea de etanol maior do que 80 mg/100 ml é ilegal.

A relação entre a concentração de etanol plasmático e o efeito é amplamente variável. Uma dada concentração produz efeito maior quando a concentração está subindo do que quando está estável ou decrescendo. Um grau substancial de tolerância celular se desenvolve em pessoas com hábito de beber, tendo como resultado a necessidade de uma maior concentração para produzir um certo efeito. Em um estudo, a “intoxicação total” (avaliada por uma bateria de testes que mediu a fala, marcha etc.) ocorreu em 30% dos indivíduos entre 50 e 100 mg/100 ml e em 90% dos indivíduos com mais de 150 mg/100 ml. O coma geralmente acontece com cerca de 400 mg/100 ml e a morte por insuficiência respiratória é provável em níveis superiores a 500 mg/100 ml.

O etanol aumenta significativamente – algumas vezes a um nível perigoso – os efeitos depressores do SNC de muitos outros fármacos, incluindo benzodiazepínicos, antidepressivos, fármacos antipsicóticos e opioides.

Neurotoxicidade

Além dos efeitos agudos do etanol no sistema nervoso, a administração crônica também causa dano neurológico irreversível (Harper & Matsumoto, 2005). Isso pode ser devido ao etanol propriamente dito ou a metabólitos como acetaldeído ou ésteres de ácidos graxos ou a deficiências nutricionais (p. ex., de tiamina) que são comuns em alcoólatras. Acredita-se que beber em excesso produza mais dano; provavelmente devido às altas concentrações cerebrais atingidas de etanol e a fases repetidas de retirada entre os excessos. Pessoas que bebem muito geralmente apresentam convulsões e podem desenvolver demência irreversível e prejuízo motor associado a afinamento do córtex cerebral (que fica aparente com aumento dos ventrículos), detectado por técnicas de imagem cerebral. Degeneração do cerebelo, dos corpos mamilares e de outras regiões cerebrais específicas também podem ocorrer, assim como neuropatia periférica.

Efeitos em outros sistemas

O principal efeito agudo cardiovascular do etanol é o de produzir vasodilatação cutânea, central em sua origem, que causa uma sensação de calor, mas que na verdade aumenta a perda de calor.⁹ De forma paradoxal, há uma relação positiva entre consumo de etanol e a hipertensão, possivelmente pelo fato de a retirada de etanol causar aumento da atividade simpática. O efeito benéfico de beber moderadamente na função cardiovascular é discutido a seguir.

Diurese é um efeito familiar do etanol. É causada pela inibição da secreção do hormônio antidiurético e a tolerância se desenvolve rapidamente, de modo que a diurese não seja mantida. Há uma inibição semelhante da secreção de ocitocina, o que pode atrasar o parto.

O etanol aumenta a secreção salivar e gástrica, o que talvez seja a razão da popularidade em algumas culturas de um copo de *xerez* antes do jantar. Entretanto, o consumo “pesado” de bebidas causa dano direto à mucosa gástrica, causando gastrite

crônica. Tanto isso quanto o aumento da secreção ácida, são fatores na alta incidência de sangramento gástrico em alcoólatras. Depressão do SNC predispõe à pneumonia por aspiração e formação de abscessos pulmonares. Pancreatite aguda pode tornar-se crônica com a formação de pseudocistos (coleções de fluido no saco peritoneal), má-absorção de gorduras e, por fim, perda das funções das células B e diabetes melito insulino-dependente.

O etanol produz uma série de efeitos endócrinos. Em particular, ele aumenta a produção de hormônios esteroides adrenais ao estimular a glândula pituitária anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrópico. No entanto, a elevação da hidrocortisona plasmática, geralmente observada em alcoólatras (produzindo uma “síndrome pseudo-Cushing” [Cap. 33]), deve-se parcialmente à inibição do metabolismo da hidrocortisona no fígado pelo etanol.

Efeitos tóxicos agudos nos músculos são exacerbados pelas convulsões e imobilidade prolongada; miosite grave (“rabdomiólise”) com mioglobinúria pode causar insuficiência renal aguda. Toxicidade crônica afeta particularmente o músculo cardíaco, dando origem a cardiomiopatia alcoólica e insuficiência cardíaca congestiva.

O consumo crônico de etanol também pode resultar em imunossupressão, levando ao aumento da incidência de infecções como pneumonia (vacinação com a vacina pneumocócica é importante nos alcoólatras crônicos) e risco de câncer elevado, principalmente da boca, laringe e esôfago.

Homens alcoólatras são geralmente impotentes e mostram sinais de feminilização. Isso está associado a prejuízos na síntese testicular de esteroides, mas a indução das enzimas hepáticas microsossomais pelo etanol e, dessa forma, uma taxa aumentada de inativação da testosterona também contribui.

Efeitos do etanol no fígado

Junto com o dano cerebral, o dano hepático é a consequência grave mais comum, a longo prazo, do consumo excessivo de etanol (Lieber, 1995). A acumulação aumentada de gordura (esteatose) progride para hepatite (*i. e.*, inflamação do fígado) e eventualmente para necrose hepática irreversível e fibrose. Cirrose é um estágio final, com fibrose extensa e focos de hepatócitos em regeneração que não são corretamente “canalizados” para o sangue e sistema biliar. Desvio do fluxo sanguíneo portal ao redor do fígado cirrótico geralmente leva ao desenvolvimento de varizes esofágicas, que podem sangrar repentinamente e de forma catastrófica. Ocorre aumento do acúmulo de gordura no fígado, em ratos ou em seres humanos, após uma grande dose única de etanol. O mecanismo é complexo, sendo os fatores principais:

- liberação aumentada de ácidos graxos do tecido adiposo, que é resultado de estresse aumentado, causando descarga simpática;
- prejuízo à oxidação dos ácidos graxos, devido à carga metabólica imposta pelo etanol propriamente dito.

Com o consumo crônico de etanol, muitos outros fatores contribuem para o dano hepático. Um deles é a desnutrição, já que os indivíduos alcoólatras satisfazem a maior parte das suas necessidades calóricas com o próprio etanol. Trezentos gramas de etanol

(o equivalente a uma garrafa de uísque) fornece cerca de 2.000 kcal, mas ao contrário de uma dieta normal, não fornece vitaminas, aminoácidos ou ácidos graxos. Deficiência de tiamina é um fator importante para causar dano neurológico crônico.

A incidência global de doença hepática crônica é uma função do consumo cumulativo de etanol ao longo de muitos anos. Um aumento na concentração plasmática da enzima hepática γ -glutamylpeptidase (um marcador da indução do cromossomo P450 [CYP], [Cap. 9](#)) geralmente levanta a suspeita de dano hepático relacionado com o álcool, apesar de não ser específico para o etanol.

Efeitos no metabolismo lipídico, função plaquetária e aterosclerose

Beber moderadamente reduz a mortalidade associada à doença coronariana, com o efeito máximo – redução de cerca de 30% da mortalidade total – sendo atingido em um nível de 2-3 unidades por dia ([Groenbaek et al., 1994](#)). O efeito é muito mais pronunciado (redução de > 50%) em homens com altas concentrações plasmáticas do colesterol-lipoproteína de baixa densidade ([Cap. 23](#)).¹⁰ A maior parte das evidências sugere que o etanol, e não uma bebida específica, assim como o vinho tinto, seja o fator essencial.

Foram propostos dois mecanismos: o primeiro envolve o efeito do etanol nas lipoproteínas do plasma que são as moléculas transportadoras de colesterol e outros lipídeos na corrente sanguínea ([Cap. 23](#)). Estudos epidemiológicos, assim como estudos em voluntários, mostraram que etanol, em doses diárias pequenas para produzir efeitos óbvios no SNC, pode aumentar a concentração de lipoproteína de alta densidade ao longo de algumas semanas, exercendo dessa forma um efeito protetor contra a formação de ateroma.

O etanol também pode proteger contra a doença cardíaca isquêmica ao inibir a agregação plaquetária. Esse efeito em seres humanos ocorre em concentrações de etanol na faixa atingida ao beber normalmente (10-20 mmol/l) e provavelmente é decorrente da formação de ácido araquidônico a partir dos fosfolipídeos. Em seres humanos, a magnitude do efeito depende criticamente da ingestão de gordura da dieta e ainda não está claro o quanto isso é clinicamente importante.

O efeito do etanol no desenvolvimento fetal

O efeito adverso do consumo de etanol no desenvolvimento fetal durante a gravidez foi demonstrado no início da década de 1970, quando foi cunhado o termo *síndrome alcoólica fetal* (SAF).

As características da SAF completa incluem:

- desenvolvimento facial anormal, com olhos afastados, fissuras palpebrais estreitas e ossos zigomáticos pequenos;
- circunferência craniana reduzida;
- crescimento retardado;
- retardo mental e comportamento anormal, geralmente tomando forma de hiperatividade e dificuldade de integração social;
- outras anormalidades anatômicas, que podem ser maiores ou menores (p. ex., anormalidades cardíacas congênitas, má-formação ocular e das orelhas).

Um grau menor de comprometimento, conhecido como *distúrbio de neurodesenvolvimento relacionado com o álcool* (DNRA), resulta em alterações de comportamento e déficit cognitivo e motor, geralmente associados ao tamanho reduzido do cérebro. SAF completa ocorre em cerca de 3 a cada 1.000 nascidos vivos e afeta cerca de 30% das crianças nascidas de mães alcoólatras. É raro com mães que bebem menos do que cinco unidades por dia e mais comum em pessoas que bebem em excesso e que consomem quantidades muito maiores esporadicamente, resultando em altos níveis de pico de etanol. DNRA é cerca de três vezes mais comum. Apesar de não haver um limite basal seguro definido claramente, não há evidências de que quantidades menores do que cerca de duas unidades por dia sejam prejudiciais. Não há um período crítico na gestação no qual o consumo de etanol possa levar à SAF, apesar de um estudo sugerir que a incidência de SAF se relaciona mais fortemente com o consumo de etanol no início da gravidez, mesmo antes de ser reconhecida a gravidez, indicando que não só as mulheres grávidas, mas também as mulheres que podem ficar grávidas devem ser aconselhadas a não beber muito. Experiências em ratos e camundongos sugerem que o efeito no desenvolvimento facial pode ser produzido bem no início da gravidez (até quatro semanas em seres humanos), enquanto o efeito no desenvolvimento cerebral é produzido mais tardiamente (até 10 semanas).



Efeitos do etanol

- O consumo de **etanol** é geralmente expresso em unidades de 10 ml (8 g) de **etanol** puro. O consumo *per capita* no Reino Unido é de mais de 10 l/ano.
 - O **etanol** age como depressor geral do sistema nervoso central, semelhante aos agentes anestésicos voláteis, produzindo os efeitos familiares da intoxicação aguda.
 - Vários mecanismos celulares são postulados: aumento da ação do GABA e da glicina, inibição da abertura dos canais de cálcio, ativação dos canais de potássio e inibição dos receptores de glutamato tipo NMDA.
 - Concentrações plasmáticas efetivas:
 - efeitos iniciais: cerca de 20 mg/100 ml (5 mmol/l)
 - intoxicação grave: cerca de 150 mg/100 ml
 - morte por insuficiência respiratória: cerca de 500 mg/100 ml.
- Os principais efeitos periféricos são: diurese autolimitada (secreção reduzida de hormônio antidiurético), vasodilatação cutânea e atraso no parto (secreção de ocitocina reduzida).
- A degeneração neurológica ocorre com a injeção em grandes quantidades e de forma exagerada, causando demência e neuropatia periférica.
- O consumo de etanol a longo prazo causa doença hepática, progredindo para cirrose e insuficiência hepática.
- O consumo moderado de **etanol** possui um efeito protetor contra a doença cardíaca isquêmica.
- O consumo excessivo durante a gravidez causa danos ao desenvolvimento fetal, associado ao tamanho pequeno, desenvolvimento facial anormal e outras anormalidades físicas e retardo mental.

- A dependência psicológica, dependência física e a tolerância ocorrem todas com o **etanol**.
- Os fármacos usados para tratar a dependência ao álcool incluem o **dissulfiram** (inibidor da aldeído desidrogenase), **naltrexona** (antagonista opioide) e **acamprosato** (antagonista do receptor NMDA). **Topiramato** e **bupropiona** também são usados.

Aspectos farmacocinéticos

Metabolismo do etanol

O etanol é rapidamente absorvido, com uma quantidade considerável sendo absorvida pelo estômago. Uma parte substancial é eliminada pelo metabolismo hepático de primeira passagem. O metabolismo hepático do etanol mostra cinética de saturação (Caps. 9 e 10) em concentrações bem baixas de etanol, logo a fração de etanol removido diminui com o aumento da concentração que atinge o fígado. Se a absorção do etanol é rápida e a concentração na veia porta é alta, a maior parte do etanol escapa para a circulação sistêmica enquanto, com a absorção lenta, mais é removido pelo metabolismo de primeira passagem. Essa é uma das razões pelas quais beber etanol com estômago vazio produz um efeito farmacológico mais intenso. O etanol é rapidamente absorvido em toda a água corporal e a taxa dessa redistribuição depende principalmente do fluxo sanguíneo para os tecidos individuais, assim como acontece com os anestésicos voláteis (Cap. 41).

Cerca de 90% do etanol é metabolizado, sendo 5-10% excretados sem sofrer modificação no ar expirado e na urina. Essa fração não é farmacocineticamente significativa, mas fornece a base para estimar a concentração sanguínea de etanol através de medidas na respiração e na urina. A taxa da concentração de etanol no sangue e no ar alveolar, medida no fim de uma expiração profunda, é relativamente constante, com 80 mg/100 ml de etanol no sangue produzindo 35 μ g/100 ml no ar expirado, sendo esta a base do teste do bafômetro. A concentração na urina é mais variável e proporciona uma medida menos fidedigna da concentração sanguínea.

O metabolismo do etanol ocorre quase que exclusivamente no fígado e principalmente por uma via que envolve oxidações sucessivas, primeiramente para acetaldeído e depois para ácido acético (Fig. 49.6). Uma vez que o etanol geralmente é consumido em grandes quantidades (quando comparado à maioria das drogas), não sendo incomum um a dois mols diários, ele representa uma carga substancial nos sistemas oxidativos hepáticos. A oxidação de dois mols de etanol consome cerca de 1,5 kg do cofator nicotinamina adenina dinucleotídeo (NAD^+). A disponibilidade de NAD^+ limita a taxa de oxidação de etanol para cerca de 8 gramas por hora em um adulto normal, independentemente da concentração de etanol (Fig. 49.7), causando o aparecimento de cinética de saturação no processo (Cap. 10). Também leva à competição entre etanol e outros substratos metabólicos para os estoques disponíveis de NAD^+ , o que pode ser um fator no dano hepático induzido pelo etanol (Cap. 57). O metabólito intermediário, acetaldeído, é um composto reativo e tóxico e isso também pode contribuir para a hepatotoxicidade. Um

pequeno grau de esterificação do etanol com vários ácidos graxos também ocorre nos tecidos, e esses ésteres também podem contribuir para a toxicidade a longo prazo.

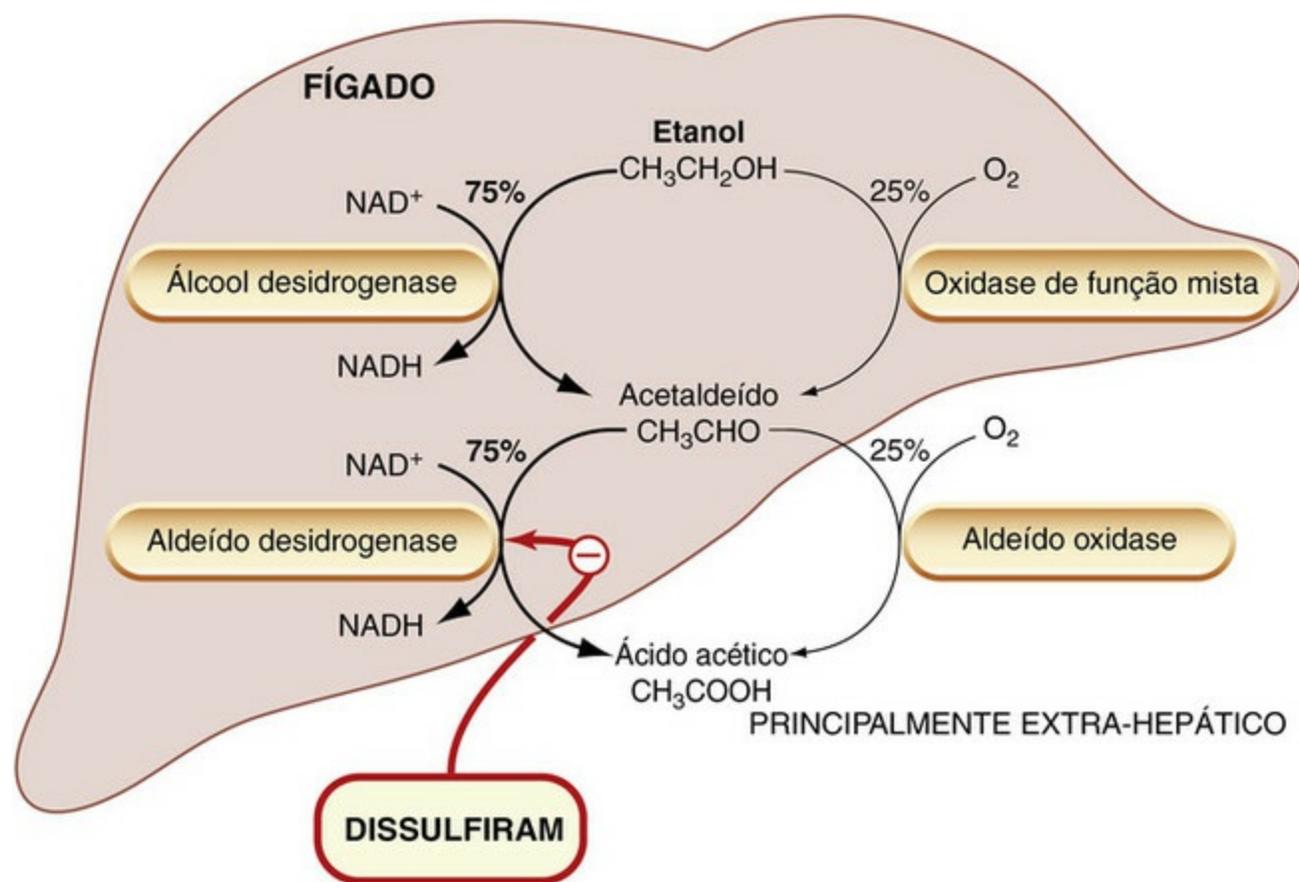


FIG. 49.6 Metabolismo do etanol.
NAD, nicotinamida adenina nucleotídeo.

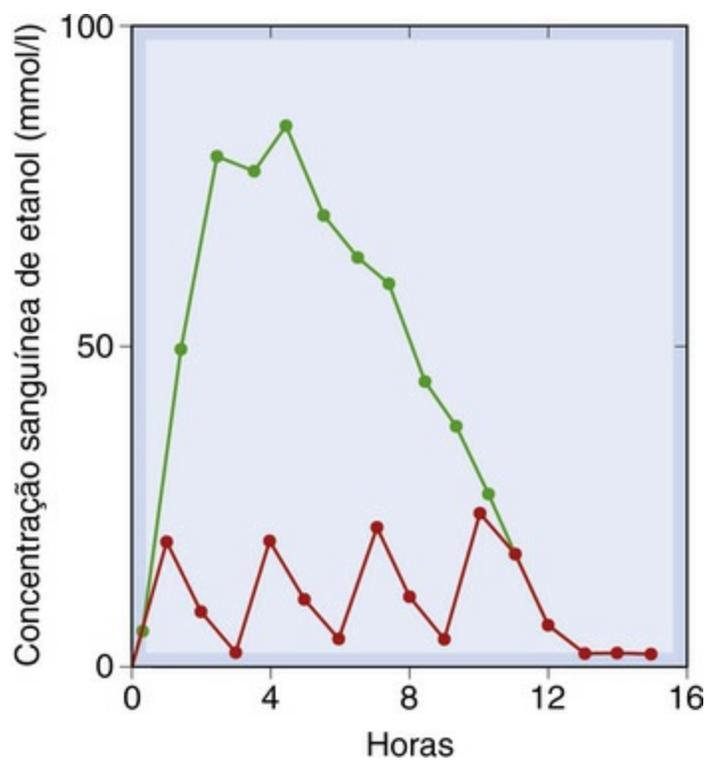


FIG. 49.7 Cinética de ordem zero da eliminação do etanol em ratos.

Foi dado etanol oral a ratos (104 mmol/kg) tanto em dose única quanto em quatro doses separadas. A dose única resulta em uma concentração sanguínea de etanol muito mais elevada e mais sustentada do que a mesma quantidade dada em doses separadas. Observar que, após a dose única, a concentração de etanol declina linearmente, sendo a taxa de declínio semelhante após uma dose, grande ou pequena, devido ao fenômeno de saturação. (De Kalant H et al. 1975 *Biochem Pharmacol* 24, 431.)

A *álcool desidrogenase* é uma enzima citoplasmática solúvel que fica confinada principalmente em células hepáticas, e oxida o etanol ao mesmo tempo que reduz o NAD^+ a NADH (Fig. 49.6). O metabolismo do etanol faz com que a razão entre NAD^+ e NADH diminua, e isso tem outras consequências metabólicas (p. ex., aumento do lactato e lentificação do ciclo de Krebs). A limitação no metabolismo do etanol imposta pela velocidade limitada de regeneração do NAD^+ levou a tentativas de encontrar um agente para fazer “ficar sóbrio” que funcione regenerando o NAD^+ a partir do NADH . Um desses agentes é a frutose, a qual é reduzida por uma enzima dependente de NADH . Em altas doses, proporciona um aumento mensurável na velocidade do metabolismo do etanol, mas não o suficiente para ter um efeito útil na velocidade de volta à sobriedade.

Normalmente, somente uma pequena quantidade de etanol é metabolizada pelo sistema oxidase de função mista microsômica (Cap. 9), mas a indução desse sistema ocorre nos alcoólatras. O etanol pode afetar o metabolismo de outros fármacos que são metabolizados pelo sistema oxidase de função mista (p. ex., **fenobarbital**, **varfarina** e **esteroides**), com um efeito inibitório inicial produzido pela competição, seguido de aumento devido à indução enzimática.

Praticamente todo o acetaldeído produzido é convertido para acetato no fígado, pela *aldeído desidrogenase* (Fig. 49.6). Normalmente, somente um pouco do acetaldeído escapa do fígado, dando uma concentração sanguínea de acetaldeído de 20-50 $\mu\text{mol/l}$ após uma dose intoxicante de etanol em seres humanos. O acetaldeído circulante geralmente tem pouco ou nenhum efeito, mas a concentração pode tornar-se muito maior em certas

circunstâncias e produzir efeitos tóxicos. Isso ocorre se a aldeído desidrogenase for inibida por fármacos como **dissulfiram**. Na presença de dissulfiram, que não produz nenhum efeito marcante quando administrado isoladamente, o consumo de etanol é seguido por uma reação grave que compreende rubor, taquicardia, hiperventilação, pânico e angústia consideráveis, o que se deve à acumulação excessiva de acetaldeído na circulação sanguínea. Essa reação é extremamente desagradável, mas não é perigosa, e o dissulfiram pode ser usado como terapia de aversão para desencorajar o consumo do álcool pelas pessoas. Alguns outros fármacos (p. ex., **metronidazol**; [Cap. 51](#)) produzem reação semelhante com o etanol. Interessante é um medicamento chinês feito com ervas, usado tradicionalmente para curar alcoólatras que contém **daidzina**, um inibidor específico do aldeído desidrogenase.¹¹

Fatores genéticos

Em 50% das pessoas asiáticas há a expressão de um variante genético inativo de uma das isoformas de aldeído desidrogenase (ALDH-2); esses indivíduos apresentam uma reação semelhante a do dissulfiram após o álcool e a incidência de alcoolismo neste grupo é extremamente baixa ([Tyndale, 2003](#)).

Metabolismo e toxicidade do metanol e etilenoglicol

▼ O metanol é metabolizado da mesma maneira que o etanol, mas produz formaldeído em vez de acetaldeído depois da primeira etapa de oxidação. O formaldeído é mais reativo do que o acetaldeído e reage rapidamente com proteínas, causando a inativação das enzimas envolvidas no ciclo do ácido tricarbóxico. É convertido a outro metabólito tóxico, o ácido fórmico. Esse, ao contrário do ácido acético, não pode ser utilizado no ciclo do ácido tricarbóxico e está sujeito a causar dano tecidual. A conversão de álcoois a aldeídos não ocorre somente no fígado, mas também na retina, catalisada pela desidrogenase responsável pela conversão retinol-retinal. A formação de formaldeído na retina é responsável por um dos muitos efeitos tóxicos do metanol, a saber, a cegueira, que pode ocorrer após a ingestão de quantidades tão pequenas quanto 10 g. A produção de ácido fórmico e o desarranjo do ciclo do ácido tricarbóxico também produzem acidose grave.

O metanol é usado como um solvente industrial e também para adulterar o etanol industrializado de forma a torná-lo inapropriado para o consumo. Envenenamento por metanol é bastante comum, e era tratado com a administração de grandes doses de etanol, que age retardando o metabolismo do metanol pela competição com a álcool desidrogenase. O **fomepizol** inibe a álcool desidrogenase e, caso esteja disponível, é preferido hoje em dia. Esse tratamento pode ser em conjunto com hemodiálise para remover o metanol inalterado, o qual possui um pequeno volume de distribuição.

O envenenamento com etilenoglicol, usado no fluido anticongelamento e de freio em automóveis, é uma emergência médica. É rapidamente absorvido pelo intestino e metabolizado em glicolato e depois mais lentamente em oxalato. O glicolato interfere nos processos metabólicos e produz acidose metabólica. Afeta o cérebro, coração e

rins. O tratamento é feito com fomepizol ou, com cuidado, com etanol¹² e hemodiálise.



Metabolismo do etanol

- O **etanol** é metabolizado principalmente no fígado, primeiro pela álcool desidrogenase em acetaldeído e depois pela aldeído desidrogenase para acetato. Cerca de 25% do acetaldeído é metabolizado fora do fígado.
- Pequenas quantidades de **etanol** são excretadas na urina e no ar expirado.
- O metabolismo hepático mostra cinética de saturação, principalmente por causa da disponibilidade limitada de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺). A taxa máxima de metabolização do **etanol** é de 10 ml/h. Dessa forma, a concentração plasmática diminui de forma linear em vez de exponencial.
- O acetaldeído pode produzir efeitos tóxicos. A inibição da aldeído desidrogenase pelo **dissulfiram** acentua as náuseas etc., causadas pelo acetaldeído e pode ser usado na terapia aversiva.
- O **metanol** também é metabolizado de forma semelhante a ácido fórmico, que é tóxico, especialmente para a retina.
- Indivíduos asiáticos mostram uma alta taxa de polimorfismo genético de álcool e aldeído desidrogenases, associadas a alcoolismo e tolerância ao álcool, respectivamente.

¹²Quando se deparou com uma emergência de envenenamento por etilenoglicol de um cachorro, tarde da noite, um colega veterinário de um dos autores correu para o supermercado local e comprou uma garrafa de vodka – o cachorro sobreviveu!

Tolerância e dependência

A tolerância aos efeitos do etanol pode ser demonstrada tanto em seres humanos quanto em animais de experimentação, com uma redução de até duas a três vezes na potência ocorrida ao longo de uma a três semanas de administração contínua de etanol. Um pequeno componente disso deve-se à eliminação mais rápida de etanol. O componente principal é a tolerância celular, que é responsável por uma diminuição de cerca de duas vezes na potência, a qual pode ser observada *in vitro* (p. ex., ao medir o efeito inibitório do etanol na liberação de transmissores dos sinaptossomos) e também *in vivo*. O mecanismo dessa tolerância não é conhecido ao certo. A tolerância ao etanol está associada à tolerância a vários agentes anestésicos e geralmente é difícil anestésiar os alcoólatras.

A administração crônica de etanol produz diversas alterações nos neurônios do SNC, que tendem a ser opostas aos efeitos celulares agudos que ele produz. Há uma pequena redução na densidade dos receptores GABA_A e uma proliferação de canais de cálcio

voltagem-dependentes e receptores NMDA.

Uma síndrome de abstinência bem definida ocorre em resposta à retirada do etanol. Assim como com outras drogas que produzem dependência, isso provavelmente é importante como um fator a curto prazo para a sustentação do hábito de usar a droga, mas outros fatores (principalmente psicológicos) são mais importantes a longo prazo (pág. 601). A síndrome de abstinência física geralmente desaparece em alguns dias, mas o desejo pelo etanol e a tendência para a recaída persistem por muito mais tempo.

A síndrome de abstinência física em seres humanos, na forma grave, se desenvolve após cerca de 8 horas. Na primeira fase, os principais sintomas são tremor, náuseas, sudorese, febre e, algumas vezes, alucinações. Eles duram cerca de 24 horas. Essa fase pode ser seguida de convulsões (“convulsões alcoólicas”). Ao longo dos dias seguintes, desenvolve-se o “*delirium tremens*”, quando o paciente fica confuso, agitado e geralmente agressivo, podendo sofrer alucinações mais graves. O tratamento dessa emergência médica é através da sedação com altas doses de um benzodiazepínico como o **clordiazepóxido** (Cap. 44) junto com altas doses de tiamina.

Abordagens farmacológicas para tratar a dependência ao álcool

A dependência ao álcool (“alcoolicismo”) é comum (4-5% da população) e, assim como com o tabagismo, difícil de ser eficazmente tratada. As principais abordagens farmacológicas (Garbutt, 2009; Tabela 49.3) são as seguintes:

- Para aliviar a síndrome de abstinência aguda durante “a seca”, **benzodiazepínicos** (Cap. 44) e o **clometiazol** são eficazes; **clonidina** e **propranolol** também são úteis. Acredita-se que a clonidina (agonista adrenerreceptor α_2) atue inibindo a liberação exagerada de transmissores que ocorre durante a fase de retirada, enquanto o propranolol (antagonista adrenerreceptor β) bloqueie alguns dos efeitos da atividade simpática exacerbada.
- Para tornar o consumo do álcool desagradável, **dissulfiram**.
- Os antagonistas opioides **naltrexona** e **nalmefene** são eficazes em reduzir o consumo de álcool, indicando o possível envolvimento de endorfinas (Cap. 42) nas propriedades recompensadoras do álcool.
- Para reduzir o desejo compulsivo é usado o **acamprosato**. Este análogo da taurina é um antagonista fraco nos receptores NMDA e pode agir ao interferir de alguma forma na plasticidade sináptica. Muitos ensaios clínicos demonstraram que ele aumentou a taxa de sucesso na obtenção de abstinência alcoólica, com poucos efeitos indesejáveis.
- Para aliviar, tanto a retirada quanto o desejo intenso, o agente antiepiléptico **topiramato**, o qual possui diversos efeitos no cérebro (Cap. 45) é promissor tanto quanto o **ácido γ -hidroxibutírico** (GHB), um ácido graxo de cadeia curta estruturalmente semelhante ao neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (Cap. 38).

Referências e leitura complementar

Geral

Bagley, E. E., Gerke, M. B., Vaughan, C. W., et al. GABA transporter currents activated by protein kinase A excite midbrain neurons during opioid withdrawal. *Neuron*. 2005; 45:433–445.

Bagley, E. E., Hacker, J., Chefer, V. I., et al. Drug-induced GABA transporter currents enhance GABA release to induce opioid withdrawal behaviors. *Nat. Neurosci.* 2011; 14:1548–1554. (Descreve os mecanismos celulares nos quais a resposta de retirada de opioides é baseada)

Bailey, C. P., Connor, M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:60–68.

Chao, J., Nestler, E. J. Molecular neurobiology of addiction. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55:113–132. (Artigo de revisão útil dos principais cientistas na pesquisa sobre adição)

Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., et al. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*. 2007; 315:1267–1270. (Uma primeira descrição excitante do papel dos receptores de dopamina e impulsividade da autoadministração de drogas)

Heidbreder, C. A., Hagan, J. J. Novel pharmacological approaches for the treatment of drug addiction and craving. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:107–118. (Descreve as inúmeras estratégias teóricas, baseado principalmente na farmacologia monoamina para o tratamento da adição)

Hyman, S. E., Malenka, R. C., Nestler, E. J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29:565–598. (Revisão extensa sobre como as drogas de uso abusivo podem alterar os processos da memória e de aprendizado)

Koob, G. F., Le Moal, M. *Neurobiology of Addiction*. London: Academic Press; 2006. (Um livro extensivo que cobre vários aspectos da adição sob a perspectiva do neurocientista)

Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., et al. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*. 1997; 388:586–589. (Uso de animais transgênicos para demonstrar o papel dos receptores de dopamina nas propriedades de recompensa dos opiáceos)

Measham, F., Moore, K. Repertoires of distinction. Exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. *Criminol. Crim. Justice*. 2009; 9:437–464.

Newman, A. H., Blaylock, B. L., Nader, M. A., Bergman, J., Sibley, D. R., Skolnick, P. Medication discovery for addiction: translating the dopamine D3 receptor hypothesis. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 84:882–890. (Discute o uso potencial de drogas já estabelecidas que possuam antagonismo D₃, assim como outras atividades e antagonistas D₃ seletivos)

Nutt, D., King, L. A., Phillips, L. D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010; 376:558–565.

Robbins, T. W., Ersche, K. D., Everitt, B. J. Drug addiction and the memory systems of the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1141:1–21. (Revisão sobre como diferentes formas de memória têm participação importante na dependência a drogas)

Weiss, F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:9–19. (Revisão de estudos recentes na neurobiologia da dependência, focando principalmente em modelos animais)

Williams, J. T., Christie, M. J., Manzoni, O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol. Rev.* 2001; 81:299–343.

Williams, J. T., Ingram, S. L., Henderson, G., et al. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65:223–254.

Nicotina

De Biasi, M., Dani, J. A. Reward, addiction, withdrawal to nicotine. *Annu. Rev. Neurosci.* 2011; 34:105–130.

Gunnell, D., Irvine, D., Wise, L., Davies, C., Martin, R. M. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ.* 2009; 339:b3805.

Hung, R. J., McKay, J. D., Gaborieau, V., et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* 2008; 452:633–637. (Artigo original que demonstra uma ligação genética entre câncer e polimorfismos de um único nucleotídeo no receptor nicotínico)

Le Foll, B., Goldberg, S. R. Control of the reinforcing effects of nicotine by associated environmental stimuli in animals and humans. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26:287–293.

Leslie, F. M., Mojica, C. Y., Reynaga, D. D. Nicotinic receptors in addiction pathways. *Mol. Pharmacol.* 2013; 83:753–758.

Wonnacott, S., Sidhpura, N., Balfour, D. J.K. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:53–59. (Revisão útil sobre os efeitos agudos e a longo prazo da nicotina no SNC)

Etanol

Garbutt, J. C. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2009; 36(Suppl.):S15–S21. (Revisa os fármacos atuais e novas abordagens em potencial)

Groenbaek, M., Deis, A., Sørensen, T. I., et al. Influence of sex, age, body mass index and smoking on alcohol intake and mortality. *BMJ.* 1994; 308:302–306. (Estudo dinamarquês de larga escala mostrando a mortalidade coronariana reduzida com níveis moderados de bebida alcóolica e o aumento com altos níveis)

Harper, C., Matsumoto, I. Ethanol and brain damage. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:73–78. (Descreve efeitos deletérios na função cerebral com o uso abusivo de álcool a longo prazo)

Harris, R. A., Trudell, J. R., Mihic, S. J. Ethanol's molecular targets. *Sci. Signal.* 2008; 1:re7. (Pequena revisão de ações moleculares em potencial do álcool relevantes aos seus efeitos no cérebro)

Lieber, C. S. Medical disorders of alcoholism. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333:1058–1065. (Revisão focando no dano induzido por etanol em relação ao metabolismo do etanol)

Melendez, R. I., Kalivas, P. W. Last call for adenosine transporters. *Nat. Neurosci.* 2004; 7:795–796. (Comentário sobre um estudo que suporta um papel da adenosina nos efeitos do SNC do etanol)

Spanagel, R. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behaviour. *Physiol. Rev.* 2009; 89:649–705. (Artigo abrangente de revisão, muito útil para referência)

Tyndale, R. F. Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Ann. Med.* 2003; 35:94–121. (Revisão detalhada dos muitos fatores genéticos implicados nos hábitos de consumo de álcool e nicotina)

Recursos úteis na web

<www.ash.org.uk/> (ASH, uma organização antitabagismo)

<www.drugscope.org.uk/> (DrugScope, uma organização independente que fornece conselhos sobre vários aspectos do uso abusivo de drogas)

<www.nida.nih.gov/> (National Institute on Drug Abuse [NIDA], organização do governo dos Estados Unidos que fornece informação a cientistas e ao público em geral sobre vários aspectos do uso abusivo de drogas)

<www.drugabuse.gov/PODAT/PODATIndex.html> (Fornece acesso à publicação da NIDA sobre os Princípios do Tratamento da Dependência de Drogas: Um Guia Baseado em Pesquisa, segunda edição)

<www.ias.org.uk> (The Institute of Alcohol Studies [Reino Unido] proporciona um Centro de Conhecimento que oferece uma variedade excelente de fichas informativas relacionadas com todos os aspectos do consumo de álcool e suas consequências)

¹Uma pesquisa em uma cidade do Reino Unido mostrou que, entre frequentadores de boates em uma sexta-feira à noite, a escolha do fármaco estava associada ao tipo de música que era tocada no local (Measham & Moore, 2009).

²Para determinar a atitude da sociedade em relação às drogas, a mídia possui um papel influente. No Reino Unido, mortes após o consumo de *ecstasy* (em torno de 60 por ano) são em geral amplamente divulgadas na imprensa e na televisão, mas as mortes devido à sobredosagem de heroína (muito mais prevalentes, em torno de 700 por ano) são largamente ignoradas, a menos que a vítima seja famosa).

³Fumantes, no entanto, se adaptam fumando mais cigarros de baixo teor de alcatrão e inalando mais profundamente de forma a manter o seu consumo de nicotina.

⁴No Reino Unido, o consumo diminuiu mais de 50% do seu pico na década de 1970, sendo os fatores principais: o preço elevado, publicidade negativa, restrições nos anúncios, a publicação compulsória de advertências à saúde e a proibição do fumo em locais públicos. No entanto, ainda cerca de 9,4 milhões de adultos (um pouco mais de 20% da população adulta) no Reino Unido fumam, com pouca diferença entre homem e mulher. Cerca de 10% das crianças com idade entre 10-15 anos são fumantes regulares.

⁵Da planta *Nicotiana*, cuja origem do nome foi Jean Nicot, embaixador francês em Portugal, que mostrou sementes ao rei francês em 1560, tendo sido persuadido por nativos da América do Sul sobre o valor médico em fumar folhas de tabaco. Acreditava-se que o fumo protegia de doenças, especialmente a peste.

⁶Isso pode explicar por que, anos atrás, os homens fumavam cigarros enquanto conversavam e bebiam após o jantar.

⁷Sigmund Freud tentou, sem sucesso, parar de fumar por 45 anos antes de morrer de câncer de boca aos 83 anos de idade.

⁸Cigarros eletrônicos – basicamente inaladores que fornecem nicotina – foram desenhados para imitar cigarros no seu uso e aparência. A dose liberada/inalada de nicotina é variável e sua eficácia ainda está por ser definida.

⁹A imagem de um grande cachorro São Bernardo carregando um pequeno barril de conhaque no pescoço para reanimar vítimas de avalanches é uma imagem apócrifa criada pelo pintor inglês Edwin Landseer que, em 1820, produziu uma pintura chamada “Mastins Alpinos Reanimando um Viajante Angustiado”. Com seu olfato apurado, esses cães eram úteis em procurar pessoas enterradas na neve, mas beber um gole de conhaque só teria aumentado a perda de calor da vítima.

¹⁰Esse efeito benéfico de beber em moderação supera os riscos dos efeitos adversos (p. ex., acidentes, cânceres, dano hepático) somente em homens após os 45 e mulheres após os 55 anos de idade.

¹¹Em hamsters (que consomem álcool espontaneamente em quantidades que derrotariam até mesmo o bebedor mais “pesado” de duas patas, permanecendo até o que é possível afirmar sobre um hamster, completamente sóbrio) a daidzina inibe de forma marcante o consumo de álcool.

SEÇÃO 5

Fármacos usados no tratamento das infecções e do câncer

ESBOÇO

Capítulo 50: Princípios básicos da quimioterapia antimicrobiana

Capítulo 51: Fármacos antibacterianos

Capítulo 52: Fármacos antivirais

Capítulo 53: Fármacos antifúngicos

Capítulo 54: Fármacos antiprotozoários

Capítulo 55: Fármacos anti-helmínticos

Capítulo 56: Fármacos anticâncer

Princípios básicos da quimioterapia antimicrobiana

Considerações gerais

A quimioterapia é o termo originalmente usado para descrever o uso de fármacos que são “seletivamente tóxicos” para os microrganismos invasores, apresentando, ao mesmo tempo, efeitos mínimos no hospedeiro. Também se refere à utilização de fármacos para o tratamento de tumores e, na mente do público, a “quimioterapia” é em geral associada a fármacos anticâncer citotóxicos que provocam efeitos adversos como a queda de cabelo, náuseas e vômitos. Neste capítulo, focamos a quimioterapia antimicrobiana. Os fármacos anticancerígenos são abordados no [Capítulo 56](#).

Todos os microrganismos vivos são vulneráveis à infecção. Os seres humanos, não sendo exceção, são suscetíveis a doenças causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e helmintos (denominados coletivamente patógenos). A utilização de agentes quimioterápicos remonta ao trabalho de Ehrlich e outros, e ao desenvolvimento de fármacos arsenicais seletivamente tóxicos, como o salvarsan, para o tratamento da sífilis.¹ O desenvolvimento bem-sucedido desses agentes durante os últimos 80 anos, particularmente a “revolução dos antibióticos”, que começou na década de 1940 com o advento da penicilina, constitui um dos mais importantes avanços terapêuticos em toda a história da Medicina.

A viabilidade das estratégias tóxicas seletivas depende da habilidade para explorar tais diferenças bioquímicas que possam existir entre os organismos infectantes e o hospedeiro. Embora grande parte desta seção do livro descreva os fármacos utilizados para combater tais infecções, neste capítulo introdutório consideramos a natureza dessas diferenças bioquímicas e delineamos os alvos moleculares da ação dos fármacos.

¹Os compostos contendo mercúrio também já foram usados para o tratamento da sífilis. “Uma noite com Vênus, uma vida inteira com Mercúrio” era um ditado anterior à invenção da era dos antibióticos.

Histórico

O termo *quimioterapia* foi cunhado pelo próprio Ehrlich, no começo do século XX, para descrever o uso de substâncias químicas sintéticas para destruir patógenos infecciosos. Nos últimos anos, a definição do termo foi ampliada para incluir os *antibióticos* –

substâncias produzidas por alguns microrganismos (ou pelos químicos farmacêuticos) que destroem ou inibem o crescimento de outros microrganismos.

Infelizmente, nosso sucesso no desenvolvimento de fármacos que atinjam esses invasores correu em paralelo com o sucesso dos próprios em contra-atacar os efeitos dos fármacos, resultando no surgimento de resistência aos fármacos. E, no presente, os invasores – particularmente algumas bactérias – parecem próximos de vencer o jogo. Isso é um problema muito importante, e dedicaremos algum espaço para os mecanismos de resistência e para as maneiras pelas quais eles se disseminam.

A base molecular da quimioterapia

Os quimioterápicos, então, são substâncias químicas designadas para serem tóxicas ao microrganismo patogênico, porém inócuas para o hospedeiro. É importante lembrar que muitos microrganismos compartilham nossos espaços corporais (p. ex., o intestino²) sem causar doença (esses são chamados de *comensais*), embora possam tornar-se patogênicos em circunstâncias adversas (se o hospedeiro estiver imunocomprometido ou se a quebra da barreira resultar na instalação dos agentes em outros locais no nosso organismo).

Todos os microrganismos podem ser classificados ou como *procarióticos*, células sem núcleos (p. ex., as bactérias), ou *eucarióticos*, células com núcleos (p. ex., protozoários, fungos, helmintos). Em uma categoria à parte estão os vírus, que necessitam utilizar a maquinaria metabólica da célula hospedeira para replicar, e representam, dessa maneira, um tipo particular de problema para a ação quimioterápica. Ainda restam aqueles misteriosos agentes proteínicos, os *prions* (Cap. 40), que causam doença, porém resistem a todas as tentativas de classificação e de tratamento.

Praticamente, todas as criaturas, tanto hospedeiros quanto parasitas, têm a mesma estrutura básica do DNA (sendo exceção os vírus de RNA), de forma que alguns processos bioquímicos são comuns à maioria, senão a todos os organismos. Para encontrar agentes que afetem os patógenos, porém não outras células humanas, é necessário que se encontrem diferenças bioquímicas qualitativas ou quantitativas entre elas.

As bactérias causam a maioria das doenças infecciosas, e a [Figura 50.1](#) mostra de forma diagramaticamente simplificada os principais componentes da célula bacteriana “padrão” e as suas funções. Circundando a célula está a *parede celular*, que contém caracteristicamente *peptideoglicanos* em todas as formas de bactérias, exceto no *Mycoplasma*. O peptideoglicano é único para as células procarióticas e não apresenta uma contraparte nas eucarióticas. Dentro da parede celular está a *membrana plasmática*, que, como nas células eucarióticas, é constituída de dupla camada de fosfolípídeos e de proteínas. Ela funciona como uma membrana de permeabilidade seletiva, com mecanismos de transporte específicos para vários nutrientes. Entretanto, na bactéria, a membrana plasmática não contém *esteróis* (p. ex., colesterol), e isso pode modificar a entrada de algumas substâncias químicas.

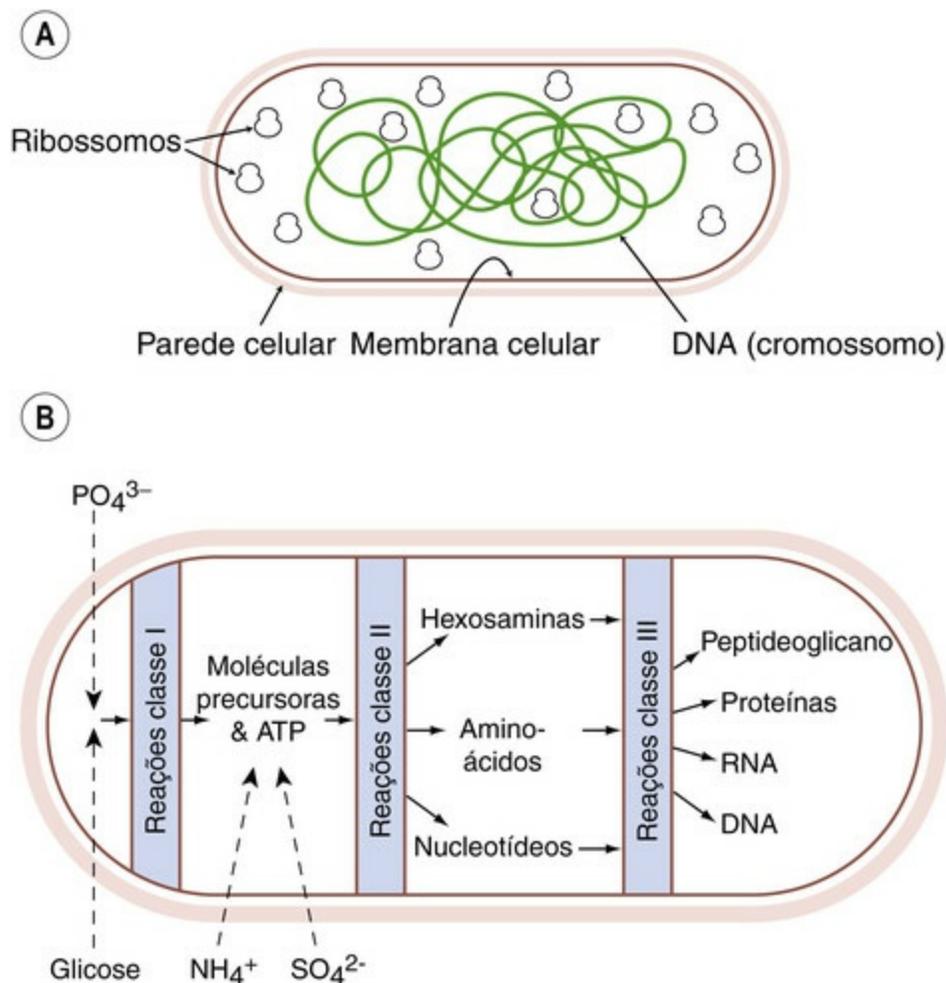


FIG. 50.1 Diagrama da estrutura e do metabolismo de uma célula bacteriana “típica”. [A] Representação esquemática de uma célula bacteriana. [B] Diagrama de fluxo, mostrando a síntese dos principais tipos de macromoléculas de uma célula bacteriana. As reações classe I resultam na síntese das moléculas precursoras necessárias para as reações classe II, que resultam na síntese das moléculas constituintes; estas são, então, montadas como macromoléculas pelas reações classe III. (Modificado de Mandelstam J, McQuillen K, Dawes I (eds) 1982 *Biochemistry of Bacterial growth*. Blackwell Scientific, Oxford.)

A parede celular sustenta a membrana plasmática subjacente, que está sujeita à pressão osmótica interna de cerca de cinco atmosferas nos microrganismos *Gram-negativos*, e de cerca de 20 atmosferas nos microrganismos *Gram-positivos*. A membrana plasmática e a parede celular, em conjunto, formam o *envelope bacteriano*.

Tal como nas células eucarióticas, a membrana plasmática circunscreve o *citoplasma*, mas as células bacterianas não apresentam núcleo; em vez disso, o material genético, na forma de um único *cromossomo* contendo toda a informação genética, reside no citoplasma sem membrana nuclear circundante. Também contrastando com as células eucarióticas, não existem *mitocôndrias* – a energia celular é gerada por sistemas enzimáticos localizados na membrana plasmática.

Algumas bactérias apresentam componentes adicionais relevantes para a quimioterapia, incluindo uma *membrana externa*, exteriormente à parede celular. Isso determina se elas concentram o *corante de Gram* (“Gram-positivas”) ou não (“Gram-negativas”; [Cap. 51](#)). Nas bactérias Gram-negativas, essa membrana previne a penetração de alguns agentes antibacterianos.

As reações bioquímicas que são alvos potenciais para os fármacos antibacterianos são

mostradas na [Figura 50.1](#). Existem três grupos:

- *Classe I*: uso da glicose ou de alguma fonte alternativa de carbono para a geração de energia (ATP) e a síntese de compostos carbônicos simples usados como precursores na próxima classe de reações.
- *Classe II*: uso desses precursores em síntese dependente de energia de todos os aminoácidos, nucleotídeos, fosfolipídeos, açúcares aminados, carboidratos e fatores de crescimento necessários para a sobrevivência e crescimento da célula.
- *Classe III*: montagem das pequenas moléculas em macromoléculas – proteínas, RNA, DNA, polissacarídeos e peptideoglicano.

Outros alvos potenciais de fármacos são *estruturas formadas*, por exemplo a membrana celular, os *microtúbulos* nos fungos ou o tecido muscular nos helmintos. Ao se considerar esses alvos, a ênfase será posta nas bactérias, porém também serão feitas referências aos protozoários, helmintos, fungos e vírus. A classificação que se segue não é rígida; um fármaco pode afetar mais de uma classe de reações ou mais de um subgrupo de reações dentro de uma classe.



A base molecular da quimioterapia

- Os fármacos quimioterápicos deveriam ser tóxicos para os microrganismos invasores e inócuos para o hospedeiro. Essa toxicidade seletiva depende da descoberta das diferenças bioquímicas entre o patógeno e o hospedeiro que possam ser adequadamente exploradas.
 - As três classes gerais de reações bioquímicas são alvos potenciais para a quimioterapia das bactérias:
 - *classe I*: reações que utilizam a glicose e outras fontes de carbono são usadas para produzir ATP e compostos carbônicos simples
 - *classe II*: vias que usam a energia e os compostos classe I para fazer pequenas moléculas (p. ex., aminoácidos e nucleotídeos)
 - *classe III*: vias que convertem as pequenas moléculas em macromoléculas como proteínas, ácidos nucleicos e peptideoglicano.

Reações bioquímicas como alvos potenciais

Reações classe i

As reações classe I não são alvos promissores por duas razões. Primeira, as células bacterianas e humanas usam mecanismos similares para obter energia da glicose (a *via de Embden-Meyerhof* e o *ciclo dos ácidos tricarbônicos*). Segunda, mesmo se a oxidação da glicose for bloqueada, muitos outros compostos (aminoácidos, lactato etc.) podem ser utilizados pelas bactérias como fonte alternativa de energia.

Reações classe ii

As reações classe II são alvos melhores porque algumas vias existem nas células dos patógenos, mas não nas humanas. Existem vários exemplos.

Folatos

A via biosintética dos folatos é encontrada nas bactérias mas não em seres humanos. Os folatos são necessários à síntese de DNA, tanto nas bactérias quanto nos seres humanos (Caps. 25 e 51). Como não pode ser sintetizado pelos seres humanos, tem que ser obtido na dieta e concentrado nas células por mecanismos específicos de captação. Em contraste, a maioria das espécies bacterianas, bem como as formas assexuadas do protozoário da malária, não apresentam esses mecanismos de transporte. Desse modo, não conseguem fazer uso do folato pré-formado, necessitando sintetizá-lo *de novo*. As **sulfonamidas** contêm o resíduo sulfanilamida – um análogo estrutural do ácido *p*-aminobenzoico (PABA – do inglês *p-aminobenzoic acid*), que é essencial na síntese bacteriana de folatos (Cap. 51, Fig. 51.1). As sulfonamidas competem com o PABA e, desse modo, inibem o crescimento bacteriano sem comprometer a função das células dos mamíferos.

A utilização de folato, na forma de *tetra-hidrofolato*, como cofator na síntese de timidilato é um bom exemplo de via onde enzimas humanas e bacterianas mostram sensibilidades diferentes às substâncias químicas (Tabela 50.1; Volpato & Pelletier, 2009). Embora a via seja virtualmente idêntica nos microrganismos e nos seres humanos, uma das enzimas-chave, a *di-hidrofolato redutase*, que reduz o di-hidrofolato a tetra-hidrofolato (Cap. 51, Fig. 51.2), é muitas vezes mais sensível ao inibidor **trimetoprima** nas bactérias do que nos seres humanos. Em alguns protozoários da malária, essa enzima é algo menos sensível que a enzima bacteriana à trimetoprima, porém mais sensível à **pirimetamina** e ao **proguanil**, que são usados como agentes antimaláricos (Cap. 54). Os valores de IC_{50} (a concentração que causa 50% de inibição) relativos para as enzimas bacteriana, malárica, protozoária e mamífera estão na Tabela 50.1. A enzima humana, em comparação, é muito sensível ao efeito do análogo do folato **metotrexato**, que é utilizado para tratar artrite inflamatória (Cap. 26), psoríase grave (Cap. 27) e câncer (Cap. 56).

Tabela 50.1

Especificidade dos inibidores da di-hidrofolato redutase

Inibidor	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$) de di-hidrofolato redutase		
	Humana	Protozoária	Bacteriana
Trimetoprima	260	0,07	0,005
Pirimetamina	0,7	0,0005	2,5
Metotrexato	0,001	~0,1 ^a	Inativa

^aTestada no *Plasmodium berghei*, um tipo de malária de roedores.

▼ O uso do bloqueio sequencial com combinação de dois fármacos que afetem a mesma via em pontos diferentes, por exemplo, as sulfonamidas e os antagonistas do folato, pode ser mais bem-sucedido que o uso isolado de cada um e concentrações menores são efetivas quando os dois são usados em conjunto. Assim, a pirimetamina e

a sulfonamida (**sulfadoxina**) são usadas para tratar a malária *falciparum*. O **cotrimoxazol** é uma formulação antibacteriana que contém tanto a sulfonamida quanto a trimetoprima. No passado usada amplamente, essa combinação tornou-se menos popular para o tratamento de infecções bacterianas porque a trimetoprima sozinha é igualmente efetiva e não provoca os efeitos adversos específicos das sulfonamidas; a sua utilização é agora restrita principalmente ao tratamento do *Pneumocystis jirovecii*, para o qual são requisitadas doses elevadas (Cap. 54).

Reações classe iii

Como as células patogênicas não podem captar suas macromoléculas especiais, as reações classe III são alvos particularmente bons para a toxicidade seletiva, e há diferenças especiais entre as células dos mamíferos e as parasitárias quanto a isso.

A síntese do peptideoglicano

A parede celular da bactéria contém peptideoglicano, substância que não ocorre nos eucarióticos. Ele é o equivalente a uma bolsa de molas não distensíveis envolvendo toda a bactéria. Nas bactérias Gram-negativas, essa bolsa consiste em espessura única, porém, em bactérias Gram-positivas, pode haver até 40 camadas de peptideoglicanos. Cada camada consiste em esqueletos múltiplos de aminoaçúcares – alternando resíduos de *N*-acetilglicosamina e de ácido *N*-acetilmurâmico (Fig. 50.2) – este último apresentando cadeias peptídicas laterais curtas com ligação cruzada para formar uma treliça polimérica, que é forte o suficiente para resistir à elevada pressão osmótica interna e pode constituir até 10-15% do peso seco da célula. As ligações cruzadas diferem nas diferentes espécies. Nos estafilococos, elas consistem em cinco resíduos de glicina.

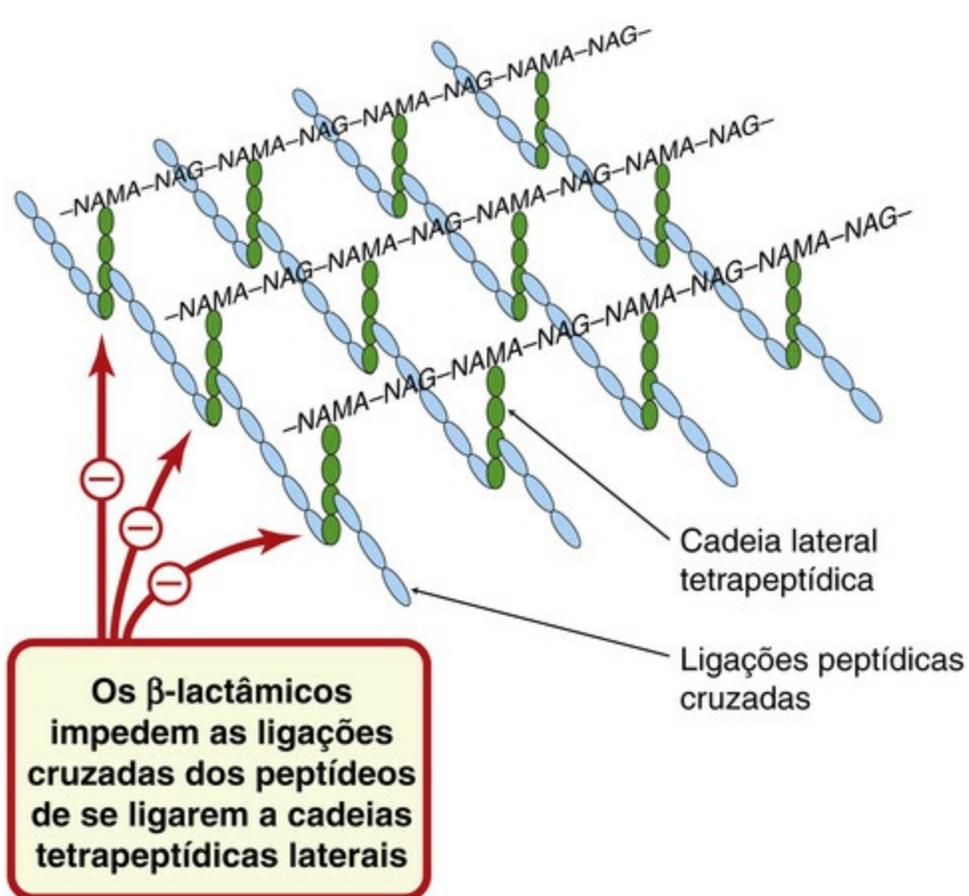


FIG. 50.2 Diagrama esquemático de uma camada única de peptidoglicano de uma célula bacteriana (p. ex., *Staphylococcus aureus*), mostrando o local de ação dos antibióticos β-lactâmicos.

No *S. aureus*, as ligações cruzadas peptídicas consistem em cinco resíduos de glicina. As bactérias Gram-positivas têm várias camadas de peptidoglicano. NAG, *N*-acetilglicosamina; NAMA, ácido *N*-acetilmurâmico (mais detalhes na [Figura 50.3](#)).

▼ Para construir essa camada muito grande e insolúvel de peptidoglicano no lado de fora da membrana celular, a célula bacteriana apresenta o problema de como transportar “blocos de construção” citoplasmáticos hidrofílicos através da estrutura da membrana celular hidrofóbica. Isso é conseguido ligando-os a um transportador lipídico muito grande, contendo 55 átomos de carbono, que os “reboca” através da membrana. O processo da síntese de peptidoglicanos está delineado na [Figura 50.3](#). Primeiramente, o ácido *N*-acetilmurâmico, ligado ao difosfato de uridina (UDP) e a um pentapeptídeo, é transferido para o transportador lipídico C_{55} na membrana, com a liberação de monofosfato de uridina. Isso se segue por uma reação com a UDP-*N*-acetilglicosamina, resultando na formação de um complexo pentapeptídeo dissacarídeo ligado ao transportador. Esse complexo é o bloco de construção básico da peptidoglicano. No *Staphylococcus aureus*, os cinco resíduos de glicina são conectados à cadeia peptídica nesse estágio. O bloco de construção é agora transportado para o lado de fora da célula e adicionado à extremidade em crescimento do peptidoglicano, o “acceptor”, com a liberação do lipídeo C_{55} , que tem ainda dois fosfatos conectados. O transportador lipídico perde, então, um grupo fosfato e torna-se disponível para outro ciclo. A ligação cruzada entre as cadeias laterais peptídicas dos resíduos de açúcar na camada peptidoglicânica ocorre com a remoção hidrolítica da alanina terminal,

fornecendo a energia necessária.

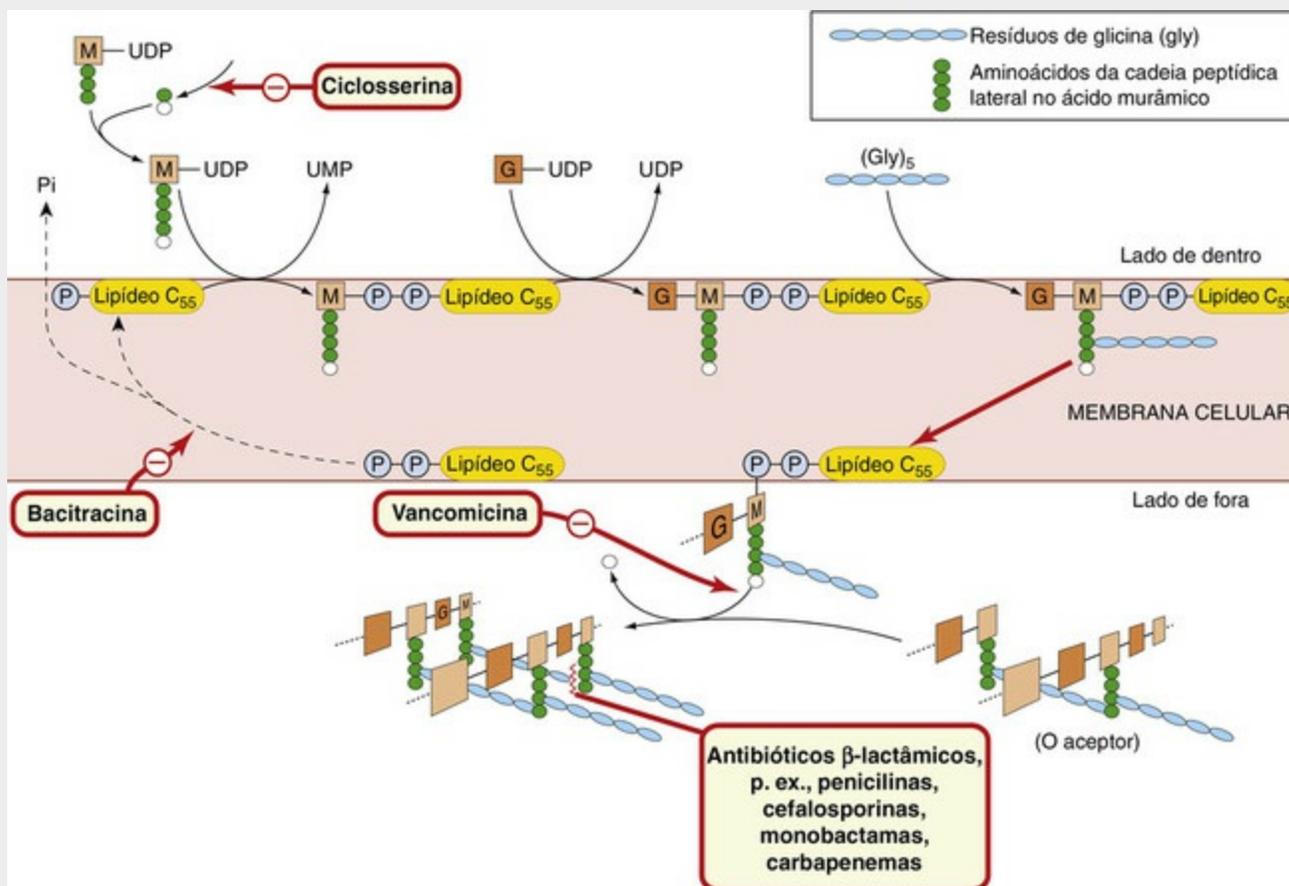


FIG. 50.3 Diagrama esquemático da biossíntese da peptidoglicano em uma célula bacteriana (p. ex., *Staphylococcus aureus*), com os locais de ação de vários antibióticos.

O pentapeptídeo-dissacarídeo hidrofílico é transferido através da membrana celular lipídica conectado a um grande lipídeo (lipídeo C₅₅) por uma ponte de pirofosfato (-P-P-). Do lado de fora, ele é enzimaticamente conectado ao "aceptor" (a camada crescente de peptidoglicano). A reação final é uma transpeptidação, na qual a extremidade livre da cadeia (Gly) 5 é ligada a uma cadeia peptídica lateral de um M no aceptor e durante a qual o aminoácido terminal (alanina) é perdido. O lipídeo é regenerado pela perda de um grupo fosfato (Pi), antes de funcionar novamente como transportador. G, *N*-acetilglicosamina; M, ácido *N*-acetilmurâmico; UDP, difosfato de uridina; UMP, monofosfato de uridina.

Essa síntese de peptidoglicano é uma etapa vulnerável e pode ser bloqueada em vários pontos por antibióticos (Fig. 50.3 e Cap. 51). A **ciclosserina**, que é um análogo estrutural da *D*-alanina, impede a adição dos dois resíduos terminais de alanina à cadeia tripeptídica lateral inicial no ácido *N*-acetilmurâmico por inibição competitiva. A **vancomicina** inibe a liberação da unidade do bloco de construção do transportador, evitando assim sua adição à extremidade em crescimento do peptidoglicano. A **bacitracina** interfere na regeneração do transportador lipídico bloqueando sua desfosforilação. **Penicilinas, cefalosporinas** e outros **β-lactâmicos** inibem a transpeptidação final pela formação de ligações covalentes com as *proteínas ligadoras da penicilina* que apresentam atividades de transpeptidase e carboxipeptidase, evitando assim a formação das ligações cruzadas.

Síntese proteica

A síntese proteica ocorre nos ribossomos. Os ribossomos eucarióticos e procarióticos são diferentes, e isso fornece a base para a ação antimicrobiana seletiva de alguns antibióticos. O ribossomo bacteriano consiste em uma subunidade 50S e em uma subunidade 30S (Fig. 50.4), enquanto no ribossomo dos mamíferos as subunidades são 60S e 40S. Os outros elementos envolvidos na síntese peptídica são o RNA mensageiro (RNAm), que forma o molde para a síntese proteica, e o RNA transportador (RNAt), que transporta especificamente os aminoácidos individuais para o ribossomo. O ribossomo tem três pontos de ligação para o RNAt, denominados locais A, P e E.

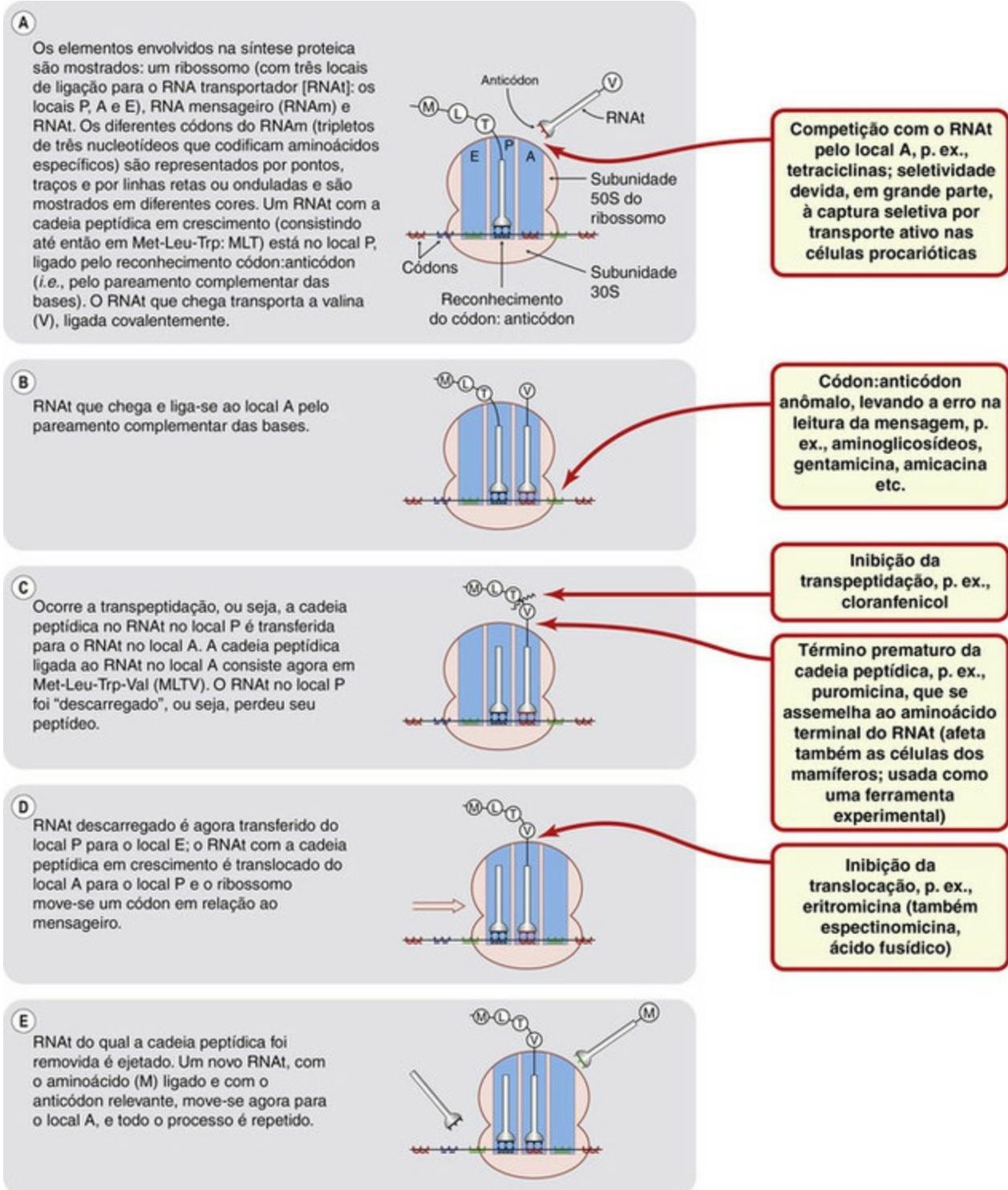


FIG. 50.4 Diagrama esquemático da síntese proteica bacteriana, indicando os pontos onde os antibióticos inibem o processo.

Uma versão simplificada da síntese proteica na bactéria é mostrada na [Figura 50.4](#). Para iniciar a transcrição, o RNAm, transcrito do molde de DNA, é conectado à subunidade 30S do ribossomo. A unidade 50S liga-se, então, à subunidade 30S para formar uma subunidade 70S,³ que se move ao longo do RNAm, de tal forma que códon sucessivos do mensageiro passam ao longo do ribossomo da posição A para a posição P. Os antibióticos podem afetar a síntese proteica em qualquer um desses estágios ([Fig. 50.4](#) e [Cap. 51](#)).

Síntese de ácido nucleico

A expressão genética e a divisão celular também necessitam da síntese de ácidos

nucleicos, cuja interferência é um mecanismo importante de ação de muitos fármacos quimioterápicos. É possível interferir na síntese de ácido nucleico de cinco maneiras diferentes:

- pela inibição da síntese de nucleotídeos;
- alterando as propriedades de pareamento das bases no molde do DNA;
- inibindo a DNA ou a RNA-polimerase;
- inibindo a DNA-girase que relaxa o DNA superenrolado para permitir a transcrição;
- por efeito direto sobre o próprio DNA. Alguns fármacos anticâncer, mas não os antimicrobianos, funcionam desse modo.

Inibição da síntese de nucleotídeos

Isso pode ser conseguido por um efeito nas vias metabólicas que geram os precursores dos nucleotídeos. Os exemplos dos agentes que têm esse tipo de efeito foram descritos nas reações classe II.

Alteração das propriedades pareadoras das bases do molde

Os agentes que se intercalam no DNA apresentam esse efeito. Os exemplos incluem as acridinas (**proflavina** e **acriflavina**), que são usadas topicamente como antissépticos. As acridinas dobram a distância entre os pares de bases adjacentes e causam mutação por desvio da moldura, enquanto alguns análogos das purinas e das pirimidinas provocam *erro de pareamento das bases*.

Inibição do DNA ou do RNA-polimerase

Os inibidores específicos do RNA-polimerase bacteriano que agem ligando-se a essa enzima nas células procarióticas, porém não nas eucarióticas, incluem a **rifamicina** e a **rifampicina**, que são particularmente úteis no tratamento da tuberculose (Cap. 51). O **aciclovir** (um análogo da guanina) é fosforilado nas células infectadas com o herpes-vírus, sendo a fosforilação iniciada por uma quinase específica do vírus para formar o trifosfato de aciclovir, que tem ação inibitória na DNA-polimerase do herpes-vírus (Cap. 52; Fig. 50.5).

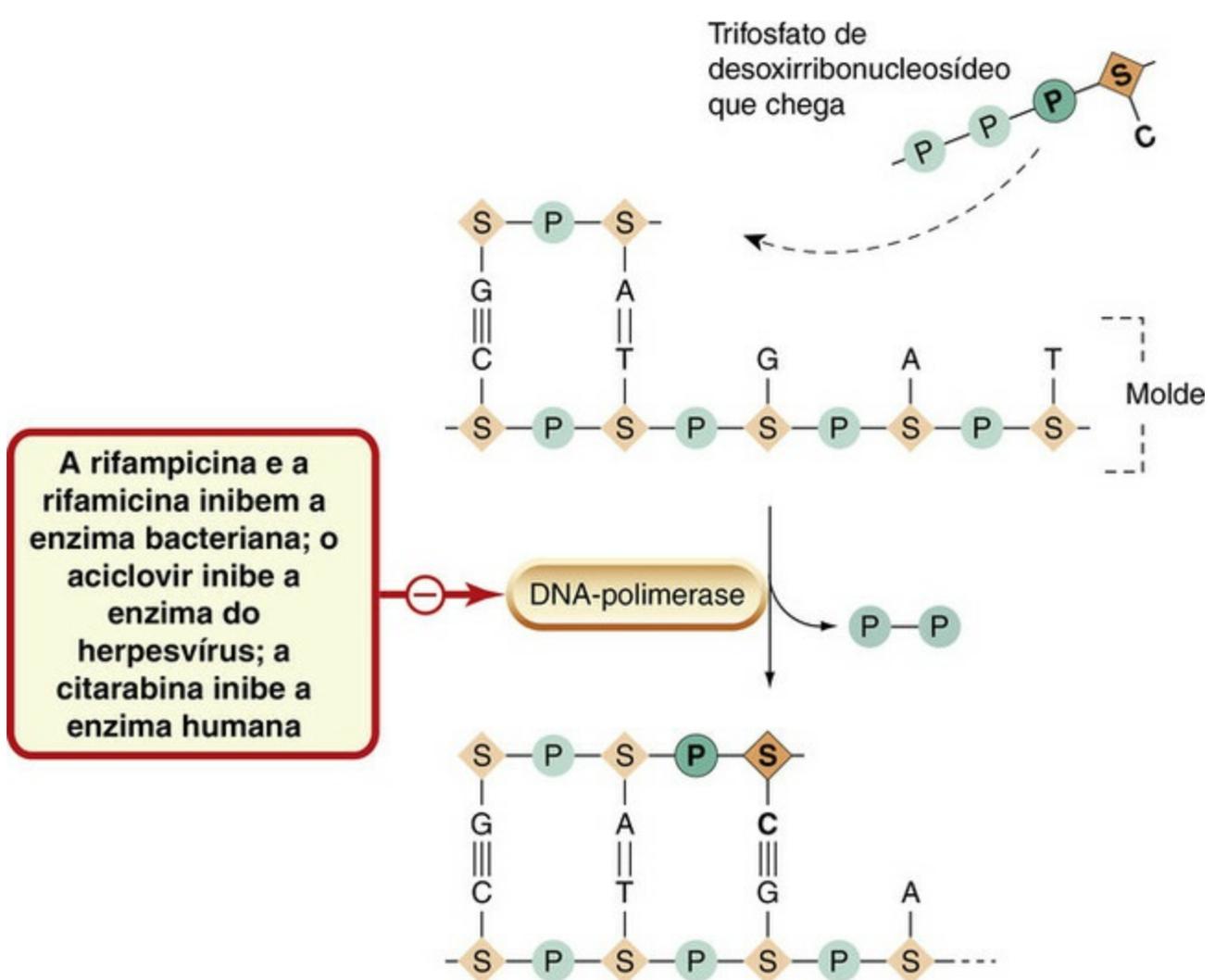


FIG. 50.5 Diagrama esquemático da replicação do DNA, mostrando alguns antibióticos que o inibem atuando na DNA-polimerase.

Os nucleotídeos são adicionados, um de cada vez, pelo pareamento das bases a um filamento exposto que serve de molde e, em seguida, são juntados covalentemente em uma reação catalisada pela DNA-polimerase. As unidades que fazem par com os resíduos complementares no molde consistem em uma base ligada a um açúcar e a grupos de três fosfatos. A condensação ocorre com a eliminação de dois fosfatos. Os elementos adicionados ao molde são mostrados em cores mais escuras e letras em negrito. A, adenina; C, citosina; G, guanina; P, fosfato; S, açúcar; T, timina.

Os retrovírus RNA possuem uma *transcriptase reversa* (*DNA-polimerase dependente de RNA viral*) que copia o RNA viral no DNA que se integra no genoma da célula hospedeira como um provírus. Vários agentes (**zidovudina**, **didanosina**) são fosforilados pelas enzimas celulares a formas trisfosfatadas, que competem com os precursores da célula do hospedeiro, essenciais para a formação do DNA proviral pela transcriptase reversa viral.

Inibição da DNA-girase

A [Figura 50.6](#) é um esquema simplificado que mostra a ação da DNA-girase. As *fluorquinolonas* (**cinoxacino**, **ciprofloxacino**, **ácido nalidíxico** e **norfloxacino**) agem inibindo a DNA-girase, e esses agentes quimioterápicos são particularmente úteis para o tratamento das infecções por microrganismos Gram-negativos ([Cap. 51](#)). Esses fármacos são seletivos para a enzima bacteriana.

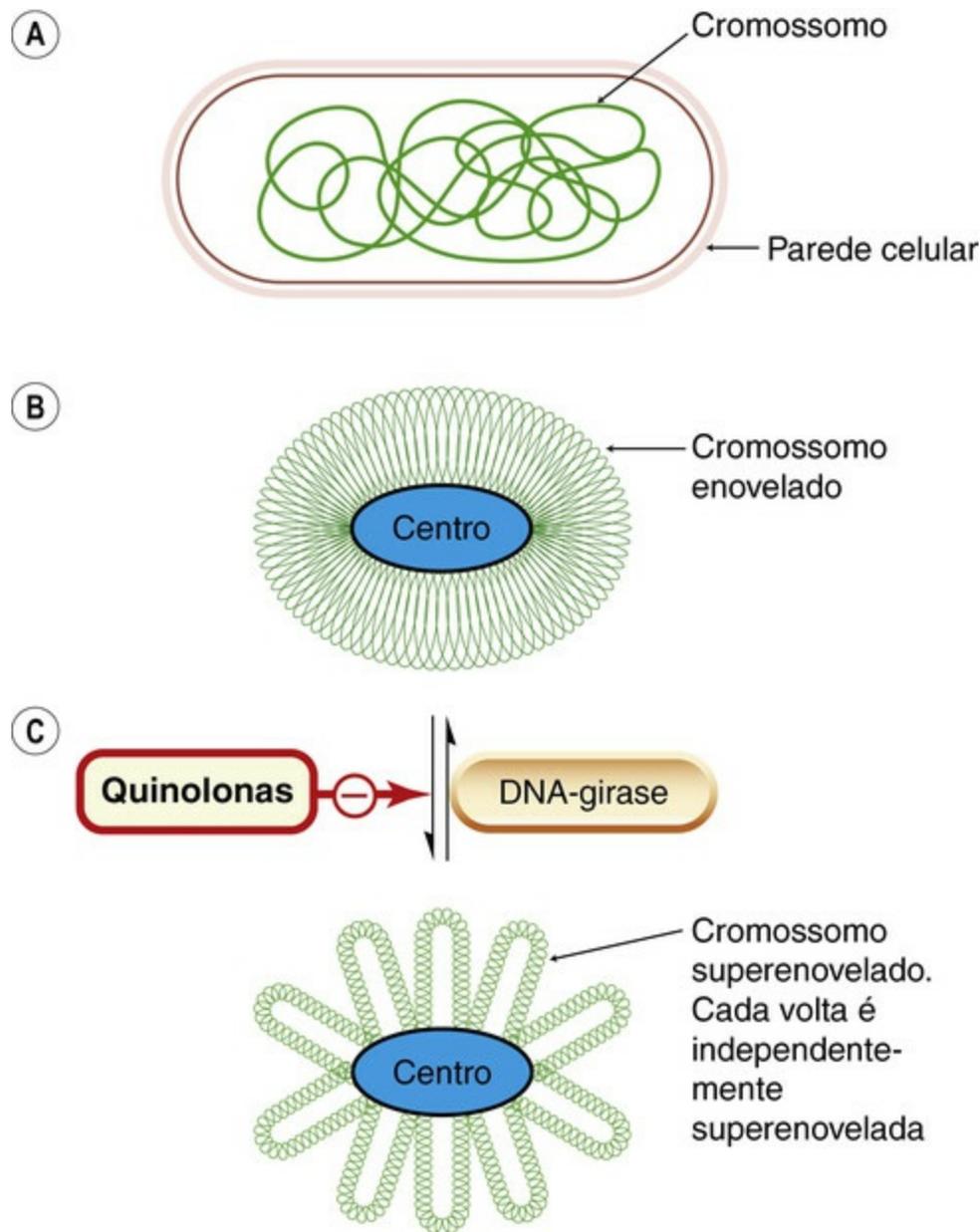


FIG. 50.6 Diagrama esquemático da ação da DNA-girase: o local de ação dos antibacterianos quinolônicos.

[A] Diagrama convencional para mostrar uma célula bacteriana e seu cromossomo (p. ex., *Escherichia coli*). Observe que o cromossomo da *E. coli* tem 1.300 mm de extensão e está contido em um envelope celular de $2\ \mu\text{m} \times 1\ \mu\text{m}$; isso é aproximadamente equivalente a um fio de 50 m de algodão dobrado em uma caixa de fósforos. [B] O cromossomo é enovelado em volta do centro de RNA, e, em seguida [C] superenovelado pela DNA-girase (topoisomerase II). A quinolona e os antibacterianos interferem na ação dessa enzima. (Modificado de Smith JT 1985 In: Greenwood D, O'Grady F (eds) *Scientific Basis of Antimicrobial Therapy*. Cambridge University Press, Cambridge, p. 69.)

As estruturas próprias da célula como alvos potenciais

A membrana

A membrana plasmática das células bacterianas é similar à das células dos mamíferos, uma vez que consiste em uma dupla camada fosfolipídica na qual as proteínas estão embebidas, porém ela pode ser mais facilmente alterada em certas bactérias e fungos.

As *polimixinas* são antibióticos peptídeos catiônicos, contendo tanto grupos hidrofílicos quanto lipofílicos, que apresentam efeito seletivo nas membranas celulares

bacterianas. Elas agem como detergentes, alterando os componentes fosfolipídicos da estrutura da membrana e, assim, destruindo a célula.

Ao contrário das células mamíferas e bacterianas, as membranas celulares fúngicas têm grandes quantidades de *ergosterol*. Isso facilita a ligação dos *antibióticos poliênicos* (p. ex., **nistatina** e **anfotericina**; [Cap. 53](#)), que agem como ionóforos e causam extravasamento de cátions do citoplasma.



Reações bioquímicas como alvos potenciais para a quimioterapia

- As reações classe I são alvos inadequados.
 - As reações classe II são alvos melhores:
 - a *síntese de folato* nas bactérias é inibida pelas sulfonamidas
 - a *utilização do folato* é inibida por antagonistas do folato, como, por exemplo, **trimetoprima** (bactérias), **pirimetamina** (parasita da malária).
- As reações classe III constituem alvos importantes:
 - a *síntese da peptidoglicano* nas bactérias pode ser seletivamente inibida por antibióticos β -lactâmicos (p. ex., a **penicilina**)
 - a *síntese de proteínas nas bactérias* pode ser seletivamente inibida por antibióticos que impedem a ligação do RNAt (p. ex., tetraciclinas), que induzem a leitura incorreta do RNAm (p. ex., aminoglicosídeos), que inibem a transpeptidação (p. ex., **cloranfenicol**), ou que inibem a translocação do RNAt (p. ex., **eritromicina**)
 - a *síntese de ácidos nucleicos* pode ser inibida ao alterar o pareamento de bases do modelo de DNA (p. ex., a **vidarabina**, um agente antiviral), ao inibir a DNA-polimerase (p. ex., **aciclovir** e **foscarnet**, ambos agentes antivirais) ou ao inibir a DNA-girase (p. ex., **ciprofloxacino**, agente antibacteriano).

Os azóis, como o **itraconazol**, destroem as células fúngicas inibindo a síntese de ergosterol, comprometendo a função das enzimas associadas à membrana. Os azóis também afetam as bactérias Gram-positivas, estando sua seletividade associada à presença de níveis elevados de ácidos graxos livres na membrana dos microrganismos suscetíveis ([Cap. 53](#)).

Organelas intracelulares

Microtúbulos e/ou microfilamentos

Os benzoimidazóis (p. ex., **albendazol**) exercem sua ação anti-helmíntica ligando-se seletivamente à tubulina do parasita, evitando a formação de microtúbulos ([Cap. 55](#)).

Vacúolos alimentares

A forma eritrocítica do plasmódio da malária alimenta-se da hemoglobina do hospedeiro, que é digerida pelas proteases nos vacúolos alimentares do parasita, sendo o produto

final, heme, destoxificado por polimerização. A **cloroquina** exerce sua ação antimalárica inibindo a hemepolimerase do plasmódio (Cap. 54).

Fibras musculares

Alguns fármacos anti-helmínticos possuem ação seletiva nas células musculares helmínticas (Cap. 55). A **piperazina** age como agonista nos canais de cloro específicos do parasita ligados pelo GABA no músculo do nematódeo, hiperpolarizando a membrana da fibra muscular e paralisando o verme; as **avermectinas** aumentam a permeabilidade ao Cl^- no músculo dos helmintos – possivelmente por mecanismo semelhante. O **pirantel** (agora raramente usado) e o **levamisol** são agonistas nos receptores nicotínicos da acetilcolina no músculo dos nematódeos, causando contração seguida de paralisia (Cap. 55).



Estruturas próprias da célula que são alvos para a quimioterapia

- A membrana plasmática é afetada por:
 - **anfotericina**, que age como um ionóforo nas células fúngicas
 - azóis, que inibem a síntese de ergosterol na membrana fúngica
- A função do microtúbulo é comprometida por:
 - benzimidazóis (anti-helmínticos)
- As fibras musculares são alteradas por:
 - avermectinas (anti-helmínticos), que aumentam a permeabilidade ao Cl^-
 - **pirantel** (anti-helmíntico), que estimula os receptores nicotínicos dos nematódeos, causando eventualmente paralisia muscular.

Resistência aos fármacos antibacterianos

Desde a década de 1940, o desenvolvimento de fármacos efetivos e seguros para lidar com as infecções bacterianas e outras revolucionou o tratamento médico, e a morbidade e a mortalidade associadas a essas doenças foram reduzidas drasticamente. Infelizmente, o desenvolvimento de fármacos antibacterianos efetivos foi acompanhado da emergência de microrganismos resistentes aos mesmos.

No entanto, o “resistoma” bacteriano (como é designado o conjunto de genes que determinam a resistência) antecede realmente a invenção dos antibióticos farmacêuticos. Inicialmente evoluiu para neutralizar os compostos bactericidas que ocorriam naturalmente nos seus habitats naturais e tem mudado para ir ao encontro dos desafios colocados pela utilização de fármacos antibióticos modernos empregados na clínica (Cox & Wright, 2013). O curto tempo de geração de muitas das espécies bacterianas oferece ampla oportunidade para essas adaptações evolutivas. O fenômeno da resistência impõe sérias restrições às opções disponíveis para o tratamento clínico de muitas infecções

bacterianas. A resistência aos agentes quimioterápicos pode também desenvolver-se nos protozoários, nos parasitas multicelulares (e também nas populações de células malignas, discutidas no [Cap. 56](#)). Aqui, entretanto, restringiremos a discussão principalmente aos mecanismos de resistência nas bactérias.

A resistência aos antibióticos pode ser *inata* ou *adquirida*. Existem três mecanismos básicos pelos quais as resistências são disseminadas:

1. pela transferência das bactérias entre as pessoas;
2. pela transferência dos genes da resistência entre as bactérias (usualmente nos plasmídeos);
3. pela transferência dos genes da resistência entre os elementos genéticos no interior da bactéria, nos transpósons.

A compreensão dos mecanismos envolvidos na resistência ao antibiótico é crucial para o uso clínico inteligente dos medicamentos existentes (“gestão dos antibióticos”) e no desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos. Um dos conhecimentos adicionais dos estudos da resistência nas bactérias foi o desenvolvimento de técnicas baseadas nos plasmídeos para a clonagem de DNA, levando ao uso de bactérias para produzir proteínas recombinantes para uso terapêutico ([Cap. 59](#)).

Determinantes genéticos de resistência aos antibióticos

Determinantes cromossômicos: mutações

▼ A frequência de mutações espontâneas nas populações bacterianas para qualquer gene em particular é muito baixa, e a probabilidade é de que aproximadamente apenas uma célula em 10 milhões dará origem, na divisão, a uma célula-filha contendo uma mutação naquele gene. Entretanto, como é provável que existam muito mais células que isso na evolução de uma infecção, a probabilidade de uma mutação causar uma alteração desde sensibilidade ao fármaco até resistência ao fármaco pode ser bastante elevada. Felizmente, a presença de poucos mutantes não é, em geral, suficiente para produzir resistência: apesar da vantagem seletiva que os mutantes resistentes apresentam, a redução drástica da população pelo antibiótico habitualmente possibilita que as defesas naturais ([Cap. 6](#)) do hospedeiro prevaleçam, pelo menos nas infecções agudas, se não nas crônicas. Entretanto, o resultado pode não ser tão favorável se a infecção primária for causada por uma cepa resistente ao fármaco.

Amplificação gênica

▼ A *duplicação* e a *replicação gênica* são importantes mecanismos de resistência em alguns microrganismos ([Sandegren & Andersson, 2009](#)). De acordo com essa ideia, o tratamento com antibióticos pode induzir aumento do número de cópias de genes de resistência preexistentes, como enzimas que destroem os antibióticos e bombas de efluxo.

Determinantes extracromossômicos: plasmídeos

▼ Além do próprio cromossomo, muitas espécies de bactérias contêm elementos genéticos extracromossômicos, chamados *plasmídeos*, que existem livremente no citoplasma. Esses também são elementos genéticos que podem replicar-se independentemente. Estruturalmente, eles são alças fechadas de DNA que podem conter um único gene ou até tantos quanto 500, ou até mesmo mais. Apenas poucas cópias de plasmídeos podem existir na célula, porém, frequentemente, múltiplas cópias estão presentes, e pode também haver mais de um tipo de plasmídeo em cada célula bacteriana. Os plasmídeos que transportam genes para resistência aos antibióticos (*genes r*) são referidos como *plasmídeos R*. Muito da resistência aos fármacos encontrada na prática clínica é determinada por plasmídeos. Não se sabe como esses genes surgiram.

O processo todo pode ocorrer com velocidade assustadora. O *Staphylococcus aureus*, por exemplo, é mestre antigo na arte da resistência aos antibióticos. Ao tornar-se totalmente resistente à penicilina através de mecanismos mediados por plasmídeos, esse microrganismo, em apenas 1-2 anos, foi capaz de adquirir resistência ao substituto da penicilina, a **meticilina** (de Lencastre *et al.*, 2007).

A transferência de genes de resistência entre elementos genéticos na bactéria

Transpósons

▼ Alguns segmentos de DNA são prontamente transferidos (transpostos) de um plasmídeo para o outro, e também do plasmídeo para o cromossomo, ou vice-versa. Isso decorre do fato de que a integração desses segmentos do DNA, que são chamados de *transpósons*, no DNA aceptor pode ocorrer independentemente do mecanismo normal de recombinação genética homóloga. Ao contrário dos plasmídeos, os transpósons não são capazes de se autorreplicarem, embora alguns possam replicar-se durante o processo de integração (Fig. 50.7), resultando em uma cópia, tanto na molécula do DNA doador quanto na do aceptor. Os transpósons podem transportar um ou mais genes de resistência e podem “pegar carona” em um plasmídeo para uma nova espécie de bactéria. Mesmo se o plasmídeo for incapaz de replicar-se no novo hospedeiro, o transpóson pode integrar-se ao novo cromossomo do hospedeiro ou em seus plasmídeos. Isso, provavelmente, responde pela distribuição generalizada de certos genes de resistência em diferentes plasmídeos R e entre bactérias não relacionadas.

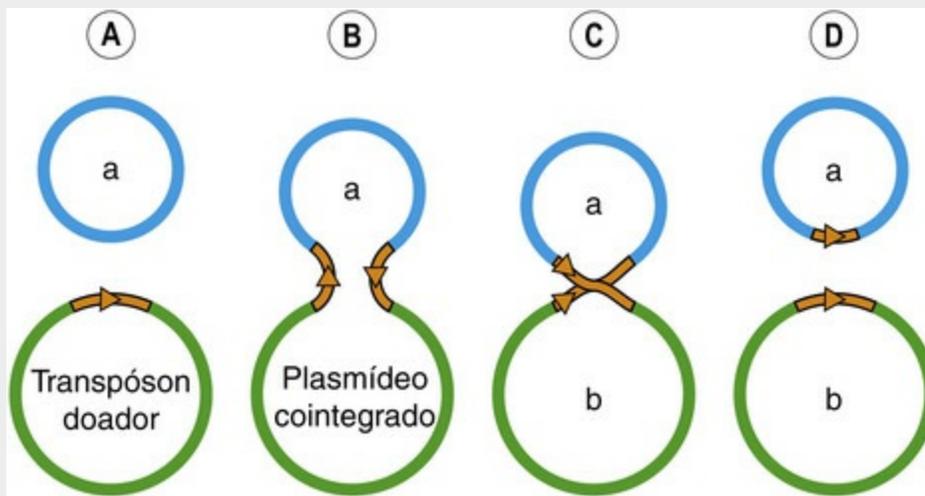


FIG. 50.7 Exemplo da transferência e replicação de um transpósion (que pode transportar genes que codificam a resistência aos antibióticos).

[A] Dois plasmídeos, a e b, com o plasmídeo contendo um transpósion (mostrado em bege). [B] Uma enzima codificada pelo transposon corta o DNA, tanto do plasmídeo doador quanto do plasmídeo-alvo, para formar um *cointegrado*. Durante esse processo, o transposon se replica. [C] Uma enzima codificada pelo transpósion separa o cointegrado. [D] Ambos os plasmídeos contêm agora o DNA do transpósion.

Cassetes gênicos e integrons

▼ Os plasmídeos e os transpósions não completam o registro dos mecanismos que a seleção natural criou para confundir as esperanças dos microbiologistas/quimioterapeutas. A resistência – de fato, *resistência a multifármacos* – pode ser disseminada por um outro elemento móvel, o *cassete gênico*, que consiste em um gene de resistência conectado a um pequeno local de reconhecimento. Vários cassetes podem estar agrupados em um *arranjo multicassete*, que pode, por sua vez, integrar-se a uma unidade móvel maior de DNA denominada *integron*. O integron (que pode estar localizado em um transpósion) contém um gene para uma enzima, *integrase* (*recombinase*), que insere o(s) cassete(s) nos locais únicos no integron. Esse sistema – transpósion/integron/cassete de multirresistência – permite a transferência particularmente rápida e eficiente de resistência a multifármacos entre elementos genéticos, tanto dentro das bactérias, quanto entre as bactérias.

A transferência dos genes de resistência entre as bactérias

▼ A transferência dos genes de resistência entre as bactérias da mesma espécie e, na verdade, de espécies diferentes, é de importância fundamental na disseminação da resistência aos antibióticos. O mecanismo mais importante nesse contexto é a *conjugação*. Outro mecanismo de transferência de genes, a *transdução*, é menos importante na disseminação de genes de resistência.

Conjugação

▼ A conjugação envolve o contato célula-célula, durante o qual o DNA cromossômico ou extracromossômico é transferido de uma bactéria para outra, e é o principal mecanismo de disseminação da resistência. A capacidade de se conjugar está codificada nos *plasmídeos de conjugação*; esses são plasmídeos que contêm os genes de transferência, que, nas bactérias coliformes, codificam a produção pela bactéria hospedeira de túbulos superficiais proteináceos, denominados *pili sexuais*, que conectam as duas células. O plasmídeo de conjugação passa, então, de uma célula bacteriana para outra (geralmente, das mesmas espécies). Muitas bactérias Gram-negativas e algumas bactérias Gram-positivas podem conjugar-se. Alguns *plasmídeos promíscuos* podem cruzar a barreira das espécies, aceitando um hospedeiro tão prontamente como outro. Muitos plasmídeos R são de conjugação. Os plasmídeos que não são de conjugação, se eles coexistem em uma célula “doadora” com os plasmídeos de conjugação, podem pegar carona de uma bactéria para outra com os plasmídeos de conjugação. A transferência de resistência por conjugação é significativa nas populações de bactérias que são normalmente encontradas em grandes densidades, como no intestino.

Transdução

▼ A *transdução* é um processo pelo qual o DNA do plasmídeo é incorporado em um vírus bacteriano (ou *fago*) e transferido para outra bactéria da mesma espécie. Esse é um meio relativamente ineficaz de transferência de material genético, porém é clinicamente importante na transmissão de genes de resistência entre cepas de estafilococos e estreptococos.

Transformação

▼ Poucas espécies de bactérias podem, em condições naturais, sofrer *transformação*, captando DNA do meio ambiente e incorporando-o ao genoma por recombinação homóloga normal. No entanto, esse mecanismo provavelmente não tem importância clínica.



Resistência aos antibióticos

- A resistência nas populações bacterianas pode ser disseminada de pessoa a pessoa pelas bactérias, de bactéria para bactéria pelos plasmídeos e dos plasmídeos para plasmídeos (ou cromossomos) pelos transpósons.
- Matrizes multicassete de genes de resistência a fármacos podem ser transferidas entre bactérias, levando à disseminação de espécies multirresistentes a fármacos.
- Os plasmídeos são elementos genéticos extracromossômicos que podem replicar-se independentemente e podem transportar genes que codificam a resistência aos

antibióticos (genes *r*).

- O principal método de transferência dos genes *r* de uma bactéria para outra é por meio de plasmídeos de conjugação. A bactéria forma um tubo de conexão com outra bactéria, pelo qual o plasmídeo passa.
- Um método menos comum de transferência é pela transdução, ou seja, a transmissão por um vírus bacteriano (fago) de um plasmídeo portando um gene *r* para outra bactéria.
- Os transpósons são cadeias ou filamentos de DNA que podem ser transpostas de um plasmídeo para outro, de um plasmídeo para um cromossomo ou vice-versa. Um plasmídeo contendo um transpósion que leve um gene *r* pode codificar enzimas que fazem com que o plasmídeo se integre a outro. Em seguida à sua separação, esse transpósion replica-se de forma que ambos os plasmídeos contenham então o gene *r*.

Mecanismos bioquímicos de resistência aos antibióticos

A produção de uma enzima que inativa o fármaco

Inativação dos antibióticos β -lactâmicos

O exemplo mais importante de resistência é o causado pela inativação dos *antibióticos β -lactâmicos*. As enzimas envolvidas são as *β -lactamases*, que clivam o anel β -lactâmico das penicilinas e das **cefalosporinas** (Cap. 51). A resistência cruzada entre as duas classes de antibióticos não é completa, porque algumas β -lactamases têm preferência pelas penicilinas e outras pelas cefalosporinas.

▼ Os *estafilococos* são a principal espécie de bactérias produtoras de β -lactamase, e os genes que codificam a enzima estão em plasmídeos que podem ser transferidos por transdução. Nos estafilococos, a enzima é indutível (não é expressa na ausência do fármaco), e concentrações mínimas e subinibidoras dos antibióticos desreprimem o gene e resultam em aumento de 50-80 vezes na sua expressão. A enzima passa pelo envelope bacteriano e inativa as moléculas de antibiótico no meio circundante. O grave problema clínico representado pelos estafilococos resistentes secretores de β -lactamase foi enfrentado pelo desenvolvimento de penicilinas semissintéticas (como a meticilina) e de novos antibióticos β -lactâmicos (os **monobactâmicos** e **carbapenêmicos**) e de cefalosporinas (como o **cefamandol**), que são menos suscetíveis à inativação. O problema crescente da infecção por MRSA é discutido adiante.

Os microrganismos Gram-negativos também podem produzir β -lactamases, e esse é um fator significativo em sua resistência aos antibióticos β -lactâmicos semissintéticos de amplo espectro. Nesses microrganismos, as enzimas podem ser codificadas ou por genes

cromossômicos ou por genes dos plasmídeos. No primeiro caso, as enzimas podem ser indutíveis, porém no último elas são produzidas constitutivamente. Quando isso ocorre, a enzima não inativa o fármaco no meio circundante e sim mantém-se conectada à parede celular, impedindo o acesso do fármaco aos locais-alvo associados à membrana. Muitas dessas β -lactamases são codificadas pelos transpósons, alguns dos quais podem também transportar determinantes de resistência a vários outros antibióticos.

Inativação do cloranfenicol

O **cloranfenicol** é inativado pela *cloranfenicol acetiltransferase*, uma enzima produzida por cepas resistentes, tanto de microrganismos Gram-positivos quanto Gram-negativos, sendo o gene da resistência transportado por plasmídeos. Nas bactérias Gram-negativas, a enzima é produzida constitutivamente, resultando em níveis de resistência cinco vezes maiores que nas bactérias Gram-positivas, nas quais a enzima é indutível.

Inativação dos aminoglicosídeos

Os **aminoglicosídeos** são inativados por fosforilação, adenilação ou acetilação, e as enzimas necessárias são encontradas tanto nos microrganismos Gram-negativos quanto nos Gram-positivos. Os genes de resistência são transportados nos plasmídeos e vários são encontrados nos transpósons.

Muitos outros exemplos desse tipo são dados por [Wright \(2005\)](#) e [Giedraitiene et al. \(2011\)](#).

Alteração do local sensível ao fármaco ou do ponto de ligação do fármaco

O ponto de ligação dos aminoglicosídeos na subunidade 30S do ribossomo pode ser alterado por mutação cromossômica. Uma alteração mediada por plasmídeo do local da ligação proteica na subunidade 50S também é a base da resistência à **eritromicina** e da diminuição da ligação das fluorquinolonas em razão de uma mutação pontual na DNA-girase A, que foi também descrita. Uma RNA-polimerase DNA-dependente alterada, determinada por uma mutação cromossômica, foi relatada como a base da resistência à **rifampicina**.

Além de adquirir resistência aos β -lactâmicos suscetíveis à β -lactamase, algumas cepas de *S. aureus* tornaram-se até mesmo resistentes a alguns antibióticos que não são significativamente inativados pela β -lactamase (p. ex., meticilina), porque eles expressam uma proteína de ligação β -lactâmica adicional, codificada por um gene cromossômico mutado. Veja [Lambert \(2005\)](#) para outros exemplos desse tipo de ação.

Diminuição da concentração do fármaco na bactéria

Um exemplo importante da diminuição da concentração do fármaco é a resistência às **tetraciclina**s mediada por plasmídeos, encontrada tanto nas bactérias Gram-positivas quanto nas Gram-negativas. Nesse caso, os genes para resistência no plasmídeo codificam proteínas indutíveis na membrana bacteriana, que promovem efluxo das

tetraciclinas dependente de energia, e daí a resistência. Esse tipo de resistência é comum e diminuiu em muito o valor terapêutico das tetraciclinas na medicina humana e veterinária. A resistência do *S. aureus* à eritromicina e a outros macrolídeos e às fluorquinolonas é também concretizada pelo efluxo dependente de energia. Inibidores de tais bombas podem ser usados como auxiliares para os antibióticos (Van Bambeke *et al.*, 2006).

Há também evidências recentes da inibição da síntese da *porina* determinada por plasmídeos, que poderia afetar aqueles antibióticos hidrofílicos que entram na bactéria por esses canais cheios de água na membrana externa. A permeabilidade alterada, como resultado de mutações cromossômicas envolvendo os componentes polissacarídeos da membrana externa dos microrganismos Gram-negativos, pode conferir reforço à resistência à **ampicilina**. As mutações que envolvem os componentes do envelope foram relatadas como capazes de afetar o acúmulo de aminoglicosídeos, β -lactâmicos, cloranfenicol, antibióticos peptídicos e tetraciclina.

Alteração das vias enzimáticas

A resistência à trimetoprima é o resultado da síntese dirigida por plasmídeo da *di-hidrofolato redutase*, com afinidade baixa ou zero, pela trimetoprima. Ela é transferida por transdução e pode ser disseminada pelos transpósons.

A resistência à sulfonamida em muitas bactérias é mediada por plasmídeos e resulta da produção de uma forma de *di-hidropteroato sintetase* com baixa afinidade pelas sulfonamidas, porém sem alteração na afinidade pelo PABA. Foram encontradas bactérias que causam infecções sérias transportando plasmídeos com genes de resistência tanto para as sulfonamidas quanto para a trimetoprima.



Mecanismos bioquímicos da resistência aos antibióticos

Os principais mecanismos são os seguintes.

- *Produção de enzimas que inativam o fármaco*: por exemplo, as β -lactamases, que inativam a **penicilina**; acetiltransferases, que inativam o **cloranfenicol**; de quinases e outras enzimas, que inativam os aminoglicosídeos.
- *Alteração nos pontos de ligação do fármaco*. Isso ocorre com os aminoglicosídeos, **eritromicina**, **penicilina**.
- *Redução da captura do fármaco pela bactéria*: por exemplo, tetraciclinas.
- *Alteração das vias enzimáticas*: por exemplo, a di-hidrofolato redutase torna-se insensível à **trimetoprima**.

Estado atual da resistência aos antibióticos nas bactérias

O desenvolvimento mais preocupante de resistência ocorreu nos estafilococos, uma das causas mais comuns de infecções hematogênicas hospitalares, com muitas cepas que

agora são resistentes a quase todos os antibióticos atualmente disponíveis (de Lencastre *et al.*, 2007). Além da resistência a alguns β -lactâmicos através da produção de β -lactamase e de uma proteína de ligação β -lactâmica adicional, que também os torna resistentes à meticilina, o *S. aureus* também pode manifestar resistência a outros antibióticos, como se segue:

- à **estreptomicina** (por causa de alterações nos pontos-alvo determinadas cromossomicamente);
- aos aminoglicosídeos em geral (por causa das alterações nos pontos-alvo e pela inativação das enzimas determinadas pelos plasmídeos);
- ao cloranfenicol e aos macrolídeos (por causa de enzimas determinadas pelos plasmídeos);
- à trimetoprima (por causa da di-hidrofolato redutase resistente ao fármaco codificada pelo transpóson);
- às sulfonamidas (por causa do aumento da produção de PABA determinado cromossomicamente);
- à rifampicina (por causa dos aumentos no efluxo do fármaco determinados cromossomicamente e por plasmídeos);
- ao **ácido fusídico** (por causa da diminuição da afinidade ao ponto-alvo determinada cromossomicamente ou por causa da diminuição da permeabilidade ao fármaco codificada por plasmídeos);
- às quinolonas, por exemplo, **ciprofloxacino** e norfloxacino (por causa da redução da captura determinada cromossomicamente).

As infecções por MRSA são um problema importante, particularmente nos hospitais, onde elas podem disseminar-se rapidamente entre os pacientes idosos e/ou seriamente enfermos, e nos pacientes com queimaduras ou ferimentos. Até recentemente, o glicopeptídeo **vancomicina** era o antibiótico de último recurso contra os MRSA, porém, de modo preocupante, cepas de MRSA mostrando diminuição da suscetibilidade a esse fármaco foram isoladas de pacientes hospitalizados nos Estados Unidos e no Japão, em 1997 e, mais recentemente, na comunidade britânica. As infecções por MRSA estão aumentando em todo o mundo.

O fato de a resistência à vancomicina parecer ter-se desenvolvido espontaneamente poderia ter maiores implicações clínicas – e não apenas para as infecções MRSA contraídas no hospital. Pensava-se que as bactérias resistentes aos antibióticos fossem perigosas apenas para os pacientes hospitalizados e seriamente enfermos, uma vez que a carga genética dos genes de resistência múltipla levaria à redução da virulência. Para nossa maior preocupação, no entanto, há agora evidências de que o espectro e a frequência da doença produzida pelos estafilococos suscetíveis à meticilina e resistentes à meticilina são semelhantes.

▼ Nos últimos anos, os *enterococos* desenvolveram rapidamente resistência a muitos agentes quimioterápicos e emergiram como o segundo patógeno nosocomial mais comum. Os enterococos não patogênicos são ubíquos no intestino, apresentam resistência intrínseca a muitos fármacos antibacterianos e podem prontamente tornar-

se resistentes a outros agentes, captando plasmídeos e transpósons que transportam genes de resistência relevantes. Tal resistência é facilmente transferida para os enterococos patogênicos invasores.

Os *enterococos*, já multirresistentes, desenvolveram recentemente resistência à vancomicina (Arias & Murray, 2012). Isso é aparentemente conseguido pela substituição da D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-lactato na cadeia peptídica conectada ao ácido N-acetilglicosamina-N-acetilmurâmico (G-M), durante as primeiras etapas da síntese de peptidoglicana (Fig. 50.3; Cap. 51). Preocupação particular é a possibilidade de transferência da resistência à vancomicina dos enterococos para os estafilococos, porque eles podem coexistir no mesmo paciente.

Muitos outros patógenos estão desenvolvendo ou desenvolveram resistência aos fármacos comumente usados. Esta lista inclui *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* e *H. ducreyi*, bem como as espécies *Mycobacterium*, *Campylobacter* e *Bacteroides*. Algumas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* são capazes de se evadir de todos os antibióticos clinicamente disponíveis, e a tuberculose, antes facilmente tratável, é agora, e mais uma vez, uma grande assassina. Felizmente, alguns glicopeptídeos e outros antibióticos (p. ex., **teicoplanina**, **daptomicina** e **linezolida**, Cap. 51), que são utilizados para o tratamento causado por cepas de Gram-positivos resistentes, mantiveram seu potencial. Ainda assim, existe perigo de surgimento de resistência, caso esses sejam mal utilizados.

Os que prescrevem e os consumidores têm também que carregar a responsabilidade da explosão do problema da resistência. O uso indiscriminado de antibióticos nos seres humanos e na medicina veterinária, e seu uso nos alimentos para os animais, indubitavelmente encorajaram o crescimento de cepas resistentes. Alguns departamentos governamentais e reguladores (p. ex., a União Europeia) desenvolveram medidas políticas e sociais para conter tais excessos, e estas foram, pelo menos parcialmente, bem-sucedidas.

O problema que envolve o declínio da eficácia dos antibióticos, no entanto, não é somente devido às contramedidas bacterianas. Historicamente, os antibióticos foram um dos pilares da indústria farmacêutica e, por volta de 1970, pensou-se que as doenças infecciosas haviam sido vencidas.⁴ A maioria dos fármacos desenvolvidos desde então é o resultado de mudanças incrementais nas estruturas, de um número relativamente pequeno de estruturas moleculares bem conhecidas, tais como os β -lactâmicos, para os quais a resistência desenvolveu-se rapidamente. Muitas companhias farmacêuticas reduziram o seu esforço na área, apesar da contínua necessidade de compostos que atuem por novos mecanismos, de modo a fazer face ao potencial adaptativo dos patógenos. As infecções resistentes a fármacos são agora vistas como uma séria ameaça global pela Organização Mundial de Saúde, necessitando de incentivos importantes para a investigação, em uma área que parece que ficou, de alguma forma, negligenciada.



Resistência múltiplos fármacos

Muitas bactérias patogênicas desenvolveram resistência aos antibióticos usados comumente. Os exemplos incluem:

- Algumas cepas de estafilococos e enterococos que são resistentes praticamente a todos os antibióticos atuais, sendo a resistência transferida pelos transpósons e/ou plasmídeos; esses microrganismos podem causar infecções nosocomiais sérias e provavelmente intratáveis.
- Algumas cepas do *Mycobacterium tuberculosis*, tornaram-se resistentes à maioria dos agentes antituberculose.

Referências e leitura complementar

- Amyes, S. G.B. *Magic Bullets, Lost Horizons: The Rise and Fall of Antibiotics*. London: Taylor & Francis; 2001. (Um livro reflexivo. Foi escrito por um bacteriologista com ampla experiência em resistência a bactérias e genética; ele acredita que, a menos que o problema da resistência aos antibióticos seja solucionado em 5 anos, “vamos escorregar para dentro do abismo da infecção incontrolável”)
- Arias, C. A., Murray, B. E. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10:266–278. (Uma revisão extensa que lida com vários aspectos da resistência à vancomicina nos enterococos e outras espécies. Altamente recomendado)
- Barrett, C. T., Barrett, J. F. Antibacterials: are the new entries enough to deal with the emerging resistance problem? *Curr. Opin. Biotechnol.* 2003; 14:621–626. (Um bom artigo geral, com alguns exemplos irrefutáveis e um resumo dos novos candidatos a fármacos)
- Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J. The millennium bugs – the need for and development of new antibacterials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000; 16:51–59. (Revisão excelente dos problemas da resistência e alguns potenciais novos antibióticos)
- Cox, G., Wright, G. D. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013; 303:287–292. (Esse artigo revê os mecanismos gerais da resistência bacteriana, com base na noção que a resistência é uma defesa que ocorre naturalmente na bactéria. Recomendado)
- de Lencastre, H., Oliveira, D., Tomasz, A. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. *Curr. Opin. Microbiol.* 2007; 10:428–435. (Um pouco específico, mas vale a pena ser lido. Detalha a extraordinária capacidade que os microrganismos têm de sobreviver ao ataque de praticamente todos os fármacos do nosso arsenal de antibióticos)
- Giedraitiene, A., Vitkauskiene, A., Naginiene, R., Pavilionis, A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina.* 2011; 47:137–146. (Boa revisão dos mecanismos de resistência)
- Hawkey, P. M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *Br. Med. J.* 1998; 7159:657–659. (Visão geral sucinta da resistência; diagramas úteis e simples; este é um dos 12 artigos sobre resistência encontrados no mesmo número do periódico)
- Knodler, L. A., Celli, J., Finlay, B. B. Pathogenic trickery: deception of host cell processes. *Mol. Cell. Biol.* 2001; 2:578–588. (Discute as manobras bacterianas para subverter ou bloquear os processos normais das células hospedeiras: mimetismo dos ligantes para os receptores da célula hospedeira ou vias de sinalização. Lista útil de exemplos)
- Lambert, P. A. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:1471–1485. (Excelente revisão sobre esse importante tópico. Inúmeros exemplos retirados de estudos com muitas espécies bacterianas diferentes)

- Levy, S. B. The challenge of antibiotic resistance. *Sci. Am. March*. 1998; 32–39. (Revisão simples e clara, escrita por um especialista na área; diagramas excelentes)
- Michel, M., Gutman, L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet*. 1997; 349:1901–1906. (Um bom artigo de revisão; diagrama útil; sugere esquemas para o tratamento clínico de infecções causadas por microrganismos resistentes)
- Noble, W. C., Virani, Z., Cree, R. G. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1992; 72:195–198.
- Recchia, G. D., Hall, R. M. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiology*. 1995; 141:3015–3027. (Cobertura detalhada desse mecanismo incomum)
- Sandegren, L., Andersson, D. I. Bacterial gene amplification: implications for the evolution of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7:578–588.
- Shlaes, D. M. The abandonment of antibacterials: why and wherefore? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003; 3:470–473. (Uma boa revisão que explica os motivos subjacentes ao problema da resistência, os obstáculos regulamentares e outros, que têm de ser ultrapassados antes do aparecimento de novos antibióticos no mercado; quase em um tom apocalíptico)
- St Georgiev, V. Membrane transporters and antifungal drug resistance. *Curr. Drug Targets*. 2000; 1:184–261. (Discute vários aspectos da resistência a múltiplos fármacos de fungos causadores de doenças no contexto do desenvolvimento de fármacos dirigidos a alvos específicos)
- Van Bambeke, F., Pages, J. M., Lee, V. J. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. *Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2006; 1:157–175.
- van Belkum, A. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: state of affairs and tomorrow's possibilities. *Microb. Drug Resist.* 2000; 6:173–187.
- Volpato, J. P., Pelletier, J. N. Mutational 'hot-spots' in mammalian, bacterial and protozoal dihydrofolate reductases associated with antifolate resistance: sequence and structural comparison. *Drug Resist. Updat.* 2009; 12:28–41.
- Walsh, C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*. 2000; 406:775–781. (Excelente revisão que descreve os mecanismos de ação dos antibióticos e os recursos empregados pelas bactérias que levam à resistência; diagramas muito bons)
- Woodford, N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 3:2–21. (Uma obra de referência útil que classifica a resistência aos antibióticos como um dos principais problemas de saúde pública do século XXI e discute o tratamento farmacológico para cepas resistentes)
- Wright, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:1451–1470. (Essa revisão de fácil compreensão detalha as muitas vias que evoluíram nas bactérias para destruir os antibióticos. Um pouco complexo, porém fascinante)
- Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002; 415:389–395. (Artigo que provoca reflexão sobre os potentes antimicrobianos peptídeos de largo espectro, detidos por animais e plantas, que são utilizados para afastar uma ampla variedade de micróbios; é sugerido que a exploração destes poderá ser uma resposta ao problema da resistência aos antibióticos)

²Os seres humanos possuem cerca de 2 kg de bactérias no intestino, formando um grande “órgão esquecido” do corpo com importantes funções metabólicas.

³Você questiona se $30S + 50S = 70S$? Sim, o resultado está correto, porque estamos falando de *unidades Svedberg*, que medem a *velocidade* de sedimentação e não a *massa*.

⁴Em 1967 o Cirurgião General dos Estados Unidos da América anunciou (em efeito) que as doenças infecciosas tinham sido vencidas, e que os investigadores deveriam voltar as suas atenções para as doenças crônicas, em seu lugar.

Fármacos antibacterianos

Considerações gerais

Neste capítulo, continuaremos a desenvolver as ideias apresentadas no capítulo anterior. Uma discussão detalhada sobre a bacteriologia ultrapassa o âmbito deste livro, mas, para contextualizar, são fornecidas informações sobre alguns agentes patogênicos clinicamente significativos ([Tabela 51.1](#)). São descritas as principais categorias de fármacos antibacterianos¹ ([Tabela 51.2](#)), bem como seu mecanismo de ação, propriedades farmacocinéticas e efeitos secundários. Concluimos com um resumo das novas pesquisas nessa área vital.

Tabela 51.1**Algumas bactérias patogênicas clinicamente significativas**

Gênero	Morfologia	Espécie	Doença
Gram-negativo			
<i>Bordetella</i>	Cocos	<i>B. pertussis</i>	Coqueluche
<i>Brucella</i>	Coco-bacilos	<i>B. abortus</i>	Brucelose (bovinos e humanos)
<i>Campylobacter</i>	Espirilos	<i>C. jejuni</i>	Intoxicação alimentar
<i>Escherichia</i>	Bacilos	<i>E. coli</i>	Septicemia, infecções de feridas, ITU
<i>Haemophilus</i>	Bacilos	<i>H. influenzae</i>	Infecção aguda do trato respiratório, meningite
<i>Helicobacter</i>	Bacilo móvel	<i>H. pylori</i>	Úlceras pépticas, câncer gástrico
<i>Klebsiella</i>	Bacilos encapsulados	<i>K. pneumoniae</i>	Pneumonia, septicemia
<i>Legionella</i>	Bacilos flagelados	<i>L. pneumophila</i>	Doença do Legionário
<i>Neisseria</i>	Diplococos	<i>N. gonorrhoea</i>	Gonorréia
<i>Pseudomonas</i>	Bacilos flagelados	<i>P. aeruginosa</i>	Septicemia, infecções respiratórias, ITU
<i>Rickettsiae</i>	Coco filamentoso	Várias espécies	Infecções provocadas por carrapatos e insetos
<i>Salmonella</i>	Bacilos móveis	<i>S. typhimurium</i>	Intoxicação alimentar
<i>Shigella</i>	Bacilos	<i>S. dysenteriae</i>	Disenteria bacilar
<i>Yersinia</i>	Bacilos	<i>Y. pestis</i>	Peste bubônica
<i>Vibrio</i>	Bacilos flagelados	<i>V. cholerae</i>	Cólera
Gram-positivo			
<i>Bacillus</i>	Bacilos em cadeia	<i>B. anthrax</i>	Antraz
<i>Clostridium</i>	Bacilo	<i>C. tetani</i>	Tétano
<i>Corynebacterium</i>	Bacilo	<i>C. diphtheriae</i>	Difteria
<i>Mycobacterium</i>	Bacilos	<i>M. tuberculosis</i>	Tuberculose
		<i>M. leprae</i>	Lepra
<i>Staphylococcus</i>	Cocos em cacho	<i>S. aureus</i>	Infecções de feridas, furúnculos, septicemia
<i>Streptococcus</i>	Diplococos	<i>S. pneumoniae</i>	Pneumonia, meningite
	Cocos em cadeia	<i>S. pyogenes</i>	Escarlatina, febre reumática, celulite
Outros			
<i>Chlamydia</i>	Gram "não definido"	<i>C. trachomatis</i>	Doenças oftalmológicas, infertilidade
<i>Treponema</i>	Bacilo espiralado flagelado	<i>T. pallidum</i>	Sífilis

ITU, infecção do trato urinário.

Tabela 51.2**Resumo de antibacterianos e seus mecanismos de ação**

Família

ia	Exemplos	Microrganismos-alvo típicos	Mecanismo de ação
Sulfo na mi da s	Sulfadiazina, sulfametoxazol (trimetoprima)	<i>T. gondii</i> , <i>P. jirovecii</i>	Síntese ou ação do folato bacteriano
β- lac tâ mi co s	PENICILINAS Benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina	Generalizado, principalmente várias espécies Gram- positivas; algumas espécies Gram-negativas	Síntese da parede celular bacteriana do peptidoglicano
	<i>Penicilinas resistentes às penicilinas</i> Flucloxacilina, temocilina	Utilizado nas infecções por estafilococos	
	<i>Penicilinas de amplo espectro</i> Amoxicilina, ampicilina	Uma grande variedade de espécies Gram-positivas e Gram-negativas	
	<i>Penicilinas antipseudomonas</i> Piperacilina, ticarcilina	Espécies Gram-negativas selecionadas, especialmente <i>P. aeruginosa</i>	
	MECILINAM Pivmecilinam	Majoritariamente espécies Gram-negativas	
	CEFALOSPORINAS Cefalcor, cefadroxila, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima, cefradina, ceftarolina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima	Amplo espectro de atividades contra espécies Gram- negativas e positivas	
	CARBAPENEMOS Ertapenem, impenem, meropenem, doripenem.	Muitas espécies Gram-negativas e positivas	
	MONOBACTÂMICOS Aztreonam	Bacilos Gram-negativos	
Glico pe ptí de os	Vancomicina, teicoplanina, daptomicina	Espécies Gram-positivas	
Polim ixi na s	Colistina, polimixina B	Espécies Gram-negativas	Estrutura da membrana celular externa bacteriana
Tetrac icl in as	Demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina tigeciclina	Muitas espécies Gram-negativas e positivas	Síntese proteica bacteriana (inibição de muitos mecanismos, incluindo iniciação, transpeptidação e translocação; ver texto)
Amin og lic osí de os	Amicacina, gentamicina, neomicina, tobramicina	Muitas espécies Gram-negativas e algumas Gram-positivas	
Macr	Azitromicina, claritromicina, eritromicina,	Semelhante à penicilina	

olí de os	espiramicina, telitromicina		
Oxaz oli di no na s	Linezolida	Espécies Gram-positivas	
Linco sa mi da s	Clindamicina	Espécies Gram-positivas	
Anfen icó is	Cloranfenicol	Espécies Gram-negativas e Gram-positivas	
Estre pt og ra mi na s	Quinupristina, dalfopristina	Espécies Gram-positivas	
Anti mi co ba cte ria no s	Capreomicina, clofazimina, cicloserina, dapsona, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifabutina, rifampicina	A maioria utilizada apenas em infecções micobacterianas	Diferentes mecanismos não relacionados (ver texto)
Quino lo na s	Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina	Espécies Gram-negativas e Gram-positivas	Síntese do DNA bacteriano
Vário s	Ácido fusídico	Espécies Gram-positivas	Síntese proteica bacteriana
	Nitrofurantoína	ITUs Gram-negativas	Danifica o DNA bacteriano
	Metenamina	ITUs Gram-negativas	Pró-fármaco do formaldeído

As combinações de fármacos (p. ex., cofluampicil – flucloxacilina com ampicilina) não são apresentadas.

¹Estritamente falando, o termo “antibiótico” aplica-se apenas a antibacterianos que são produzidos por um organismo para matar outros (p. ex., penicilina) por oposição a compostos sintéticos como as sulfonamidas. No entanto, na prática, essa distinção é praticamente ignorada, dado que muitos fármacos antibacterianos são “semissintéticos” (p. ex., flucloxacilina).

Introdução

Em 1928, Alexander Fleming, enquanto trabalhava no Hospital de St. Mary, em Londres, descobriu que uma placa de colônias bacterianas havia sido contaminada por um fungo do gênero *Penicillium*. Sua observação de que o crescimento bacteriano nas proximidades do fungo havia cessado revelou-se crucial. Posteriormente, Fleming isolou o fungo em cultura pura e demonstrou que produzia uma substância antibacteriana a que chamou de **penicilina**. Essa substância foi depois preparada a granel, extraída, e seus efeitos antibacterianos foram analisados por Florey, Chain e colegas em Oxford, em 1940. Esses pesquisadores demonstraram que não era tóxica para o hospedeiro, mas que matava os patógenos em ratos infectados, dando início, dessa forma, à “era do antibiótico”. Setenta anos mais tarde, o número de tipos diferentes de antibióticos aumentou dez vezes, e a prática da medicina seria impensável sem eles.

A técnica de Gram e a estrutura da parede celular bacteriana

A maioria das bactérias pode ser classificada como *Gram-positivas* ou *Gram-negativas*, dependendo de mudarem ou não de coloração quando sujeitas à *técnica de Gram*. Essa coloração reflete as diferenças fundamentais na estrutura da parede celular das bactérias e tem implicações importantes para a ação dos antibióticos. A parede celular dos organismos Gram-positivos é uma estrutura relativamente simples, com cerca de 15-50 nm de espessura, englobando aproximadamente 50% de peptidoglicano ([Cap. 50](#)), 40-45% de polímero ácido (o que resulta numa parede celular com carga negativa), bem como 5-10% de proteínas e polissacarídeos. Essa camada fortemente polarizada influencia a penetração de moléculas ionizadas e favorece a penetração, na célula, de compostos com carga positiva como a **estreptomicina**.

A parede celular de organismos Gram-negativos é muito mais complexa e consiste no seguinte (a partir da membrana plasmática):

- Um *espaço periplásmico* que contém enzimas e outros compostos.
- Uma *camada de peptidoglicano* com 2 nm de espessura, que representa 5% da massa da parede celular e que, com frequência, está ligada por lipoproteínas à camada externa.
- Uma *membrana externa* constituída por uma camada dupla lipídica, em alguns aspectos semelhante à membrana plasmática, que contém proteínas e (no interior) lipoproteínas ligadas ao peptidoglicano. Outras proteínas formam canais aquosos transmembranares, denominados *porinas*, através dos quais os antibióticos hidrofílicos podem movimentar-se livremente.
- *Polissacarídeos complexos* que formam compostos importantes da membrana externa. Diferem entre espécies de bactérias e são os principais determinantes de seu potencial antigênico. Também são fonte de endotoxinas, que, quando aplicadas *in vivo*, incitam vários aspectos da resposta inflamatória ao ativar o complemento e as citocinas, causando febre, entre outros sintomas ([Cap. 6](#)).

A dificuldade em penetrar essa membrana exterior complexa explica o porquê de alguns antibióticos serem menos ativos contra bactérias Gram-negativas do que em bactérias Gram-positivas. É também uma razão para a extraordinária resistência aos antibióticos, demonstrada pela *Pseudomonas aeruginosa*, um patógeno que pode causar infecções fatais em pacientes neutropênicos e também naqueles com queimaduras e

feridas. Os lipopolissacarídeos da membrana externa constituem uma barreira importante para alguns antibióticos, incluindo **benzilpenicilina**, **metecilina**, macrolídeos, **rifampicina**, **ácido fusídico** e **vancomicina**.

Na discussão da farmacologia dos fármacos antibacterianos, é importante dividi-los em grupos diferentes de acordo com seu mecanismo de ação.

Agentes antibacterianos que interferem na síntese ou na ação do ácido fólico

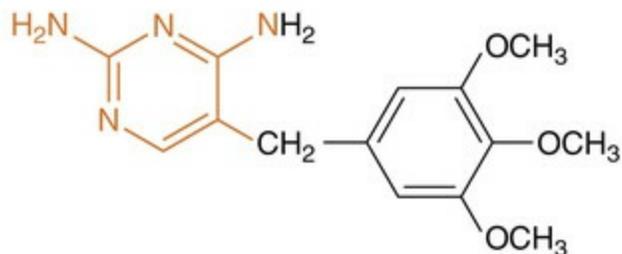
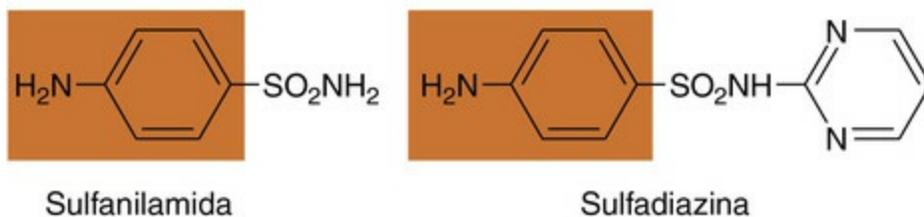
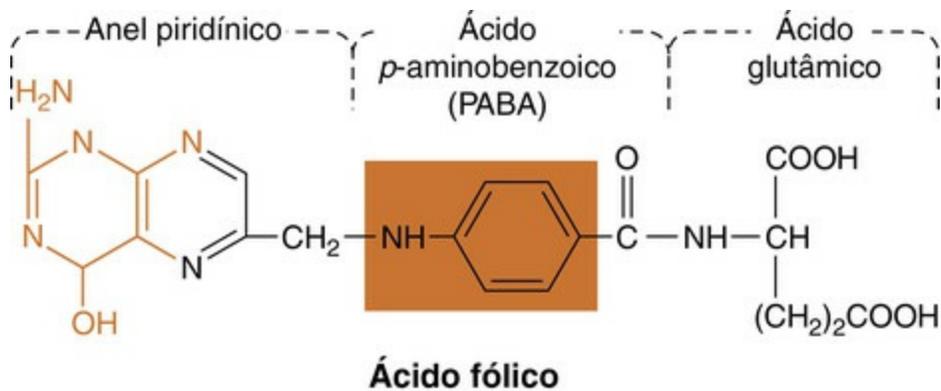
Sulfonamidas

Nos anos 1930, numa descoberta histórica, antes da invenção da penicilina, Dogmak demonstrou que era possível um fármaco suprimir a infecção bacteriana. O agente era o prontossil,² um corante que demonstrou ser um pró-fármaco inativo que era metabolizado *in vivo* num produto ativo, a **sulfanilamida** (Fig. 51.1). Desde então, muitas sulfonamidas foram desenvolvidas, mas sua importância foi diminuindo em função da crescente resistência. Os únicos fármacos sulfonamidas ainda correntemente utilizados como antibacterianos sistêmicos são o **sulfametoxazol** (em geral, combinado com **trimetoprima**, como **cotrimoxazol**), **sulfassalazina** (mal absorvida no trato gastrointestinal, utilizada para tratar a colite ulcerosa e a doença de Crohn; Caps. 26 e 30). A sulfadiazina de prata é aplicada de forma tópica para, por exemplo, tratar queimaduras infectadas. Alguns fármacos com usos clínicos diferentes (p. ex., o **prasugrel**, inibidor da ativação das plaquetas – Cap. 24 –, e a **acetazolamida**, um inibidor da anidrase carbônica – Cap. 29) são sulfonamidas e partilham alguns dos efeitos adversos comuns a essa classe.



Utilizações clínicas das sulfonamidas

- Em combinação com **trimetoprima (cotrimoxazol)** no caso de *Pneumocystis carinii* (agora conhecida por *P. jirovecii*) para tratamento de toxoplasmose e nocardiose.
- Em combinação com **pirimetamina** para tratamento da malária resistente aos fármacos (Tabela 54.1) e da toxoplasmose.
- Nas doenças inflamatórias do intestino: é utilizada a **sulfassalazina** (combinação sulfapiridina-ácido aminossalicílico) (Cap. 30).
- Em feridas infectadas (**sulfadiazina de prata** aplicada topicamente).



Trimetoprima (inibidor da di-hidrofolato redutase)

FIG. 51.1 Estruturas de duas sulfonamidas representativas e da trimetoprima.

As estruturas ilustram a relação entre as sulfonamidas e a molécula de ácido *p*-aminobenzoico no ácido fólico (retângulo laranja), bem como a possível relação entre os fármacos antifolato e a molécula de pteridina (laranja). O cotrimoxazol é uma combinação de sulfametoxazol e trimetoprima.

Mecanismo de ação

A sulfanilamida é um análogo do ácido *p*-aminobenzoico (PABA; Fig. 51.1), que é um precursor essencial na síntese do ácido fólico, necessário para a síntese de DNA e RNA nas bactérias (Cap. 50). As sulfonamidas são inibidores competitivos da enzima di-hidropteroato sintetase, e os efeitos da sulfonamida podem ser sobrepostos acrescentando PABA suplementar. Por essa razão, alguns anestésicos locais, e que são ésteres PABA (tal como a **procaína**; Cap. 43), podem antagonizar o efeito antibacteriano desses agentes.

▼ Embora não tenha necessariamente relevância clínica, a regra geral estabelece que os antibióticos que interferem na síntese da parede celular das bactérias (p. ex., penicilinas; Tabela 51.2) ou que inibem enzimas importantes (como as quinolonas) normalmente matam as bactérias (*isto é, são bactericidas*). Os que inibem a síntese das proteínas, como, por exemplo, as tetraciclina, tendem a ser *bacteriostáticos*, ou seja,

previnem o crescimento e a replicação. As sulfonamidas pertencem ao segundo grupo.

A ação das sulfonamidas é inibida pela presença de pus e de produtos de destruição tecidual porque esses contêm timidina e purinas, que são utilizados diretamente pelas bactérias, não sintetizando, assim, o ácido fólico. A resistência, que é comum, é mediada por plasmídeos (Cap. 50) e resulta da síntese de uma enzima bacteriana insensível aos fármacos.

Aspectos farmacocinéticos

A maioria das sulfonamidas é administrada oralmente e, exceto a sulfassalazina, são bem absorvidas e distribuídas pelo corpo. Há risco de sensibilização ou de reações alérgicas quando são aplicadas topicamente.

Os fármacos passam para exsudados inflamatórios e atravessam tanto a barreira placentária como a barreira hematoencefálica. São essencialmente metabolizados no fígado, e o principal produto é um derivado acetilado sem ação antibacteriana.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos graves que implicam a descontinuação do tratamento incluem hepatite, reações de hipersensibilidade (eritemas, abrangendo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, febre, reações anafiláticas; Cap. 57), insuficiência da medula óssea e insuficiência renal aguda decorrente de nefrite tubulointersticial ou cristalúria. Essa última é provocada pela presença de metabólitos acetilados na urina (Cap. 29). Também pode ocorrer cianose provocada por metemoglobinemia, mas essa é uma reação menos preocupante do que aparenta ser. Os efeitos adversos menos graves incluem náuseas e vômitos, dores de cabeça e depressão.

Trimetoprima

Mecanismo de ação

A trimetoprima está quimicamente relacionada com o fármaco antimalária **pirimetamina** (Cap. 54), sendo ambos antagonistas do ácido fólico. Estruturalmente (Fig. 51.1), assemelha-se à porção pteridina do ácido fólico, de tal forma que consegue “enganar” a di-hidrofolato redutase bacteriana, a qual é muito mais sensível à trimetoprima do que à enzima equivalente nos humanos.

A trimetoprima, também um bacteriostático, atua contra as bactérias mais comuns e os protozoários, sendo utilizada no tratamento de infecções urinárias, pulmonares e outras. Por vezes, é administrada em combinação com sulfametoxazol, o cotrimoxazol (Fig. 51.1). Pelo fato de as sulfonamidas inibirem diferentes etapas no mesmo metabolismo bacteriano, são capazes de potencializar a ação da trimetoprima (Fig. 51.2). No Reino Unido, o uso do cotrimoxazol está geralmente restrito ao tratamento da pneumonia *Pneumocystis carinii* (agora conhecida como *P. jirovecii*, uma infecção fúngica), toxoplasmose (uma infecção por protozoários) ou nocardiose (uma infecção bacteriana).

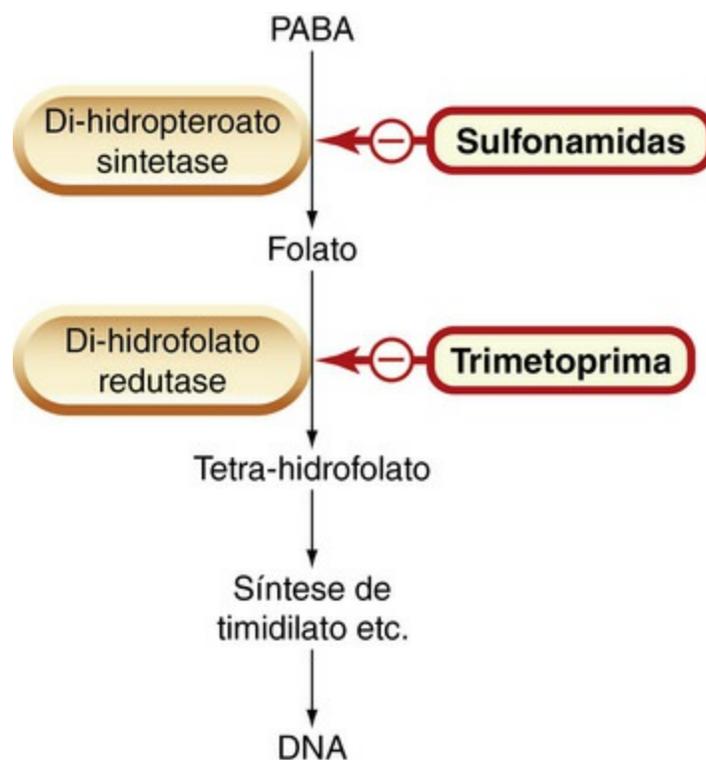


FIG. 51.2 A ação das sulfonamidas e da trimetoprima na síntese do folato bacteriano. Ver [Capítulo 25](#) para mais detalhes sobre a síntese de tetra-hidrofolato e [Tabela 50.1](#) para comparações entre fármacos antifolato. PABA, Ácido *p*-aminobenzoico.

Aspectos farmacocinéticos

A trimetoprima é bem absorvida oralmente e distribuída através dos tecidos e fluidos corporais. Atinge altas concentrações nos pulmões e rins, além de concentrações consideravelmente elevadas no líquido cefalorraquidiano (LCR). Quando administrada em conjunto com sulfametoxazol, cerca de metade da dose de cada um é excretada em 24 horas. Como a trimetoprima é uma base fraca, sua eliminação pelos rins aumenta na proporção inversa do pH da urina.

Efeitos adversos

A deficiência de ácido fólico – e consequente *anemia megaloblástica* ([Cap. 25](#)) – é um dos riscos da administração em longo prazo de trimetoprima. Outros efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, alterações hematológicas e eritemas.



Agentes antimicrobianos que interferem na síntese ou na ação do folato

- As sulfonamidas são bacteriostáticas; interferem na síntese do folato e, em consequência, também na síntese dos nucleotídeos. Os efeitos adversos incluem cristalúria e hipersensibilidade.
- A **trimetoprima** é bacteriostática. Atua por meio da inibição do folato.
- O **cotrimoxazol** é uma combinação de **trimetoprima** e **sulfametoxazol**, que altera a síntese dos nucleotídeos bacterianos em duas fases de sua síntese.

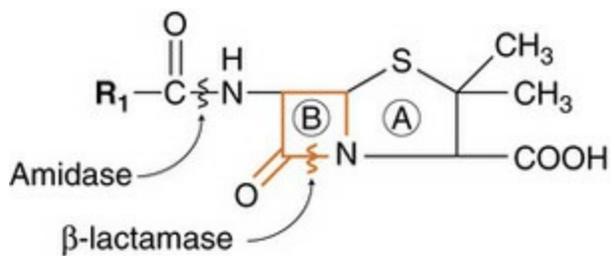
- A **pirimetamina** e o **proguanil** também são agentes antimalária ([Cap. 54](#)).

Antibióticos betalactâmicos

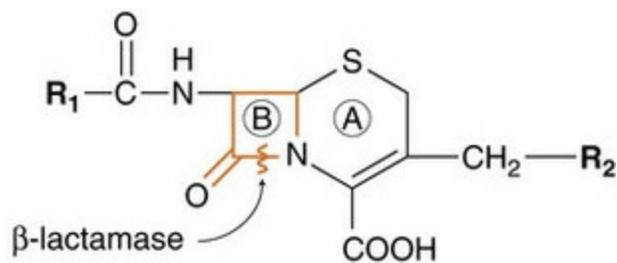
Penicilinas

Os notáveis efeitos antibacterianos da penicilina sistêmica nos humanos ficaram claramente demonstrados em 1941.³ Uma pequena quantidade de penicilina, extraída com bastante dificuldade de culturas naturais nos laboratórios da Dunn School of Pathology em Oxford, foi administrada a um policial muito doente, que sofria de septicemia com múltiplos abscessos. Embora as sulfonamidas estivessem disponíveis, não teriam surtido efeito na presença de pus. Foram administradas injeções a cada três horas. Toda a urina do paciente foi guardada e, diariamente, a quantidade de penicilina excretada era extraída e reutilizada. Após cinco dias, o paciente se recuperou e assistiu-se a uma nítida melhora dos abscessos. Para além disso, aparentemente sem efeitos tóxicos. Infelizmente, quando o fornecimento de penicilina terminou, a condição do paciente foi-se degradando e ele morreu um mês depois.

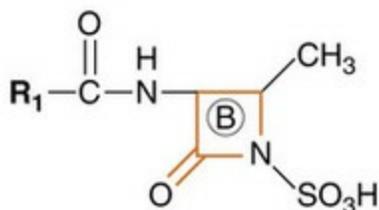
As penicilinas, frequentemente combinadas com outros antibióticos, mantêm importância crucial na quimioterapia antibacteriana, mas podem ser destruídas por enzimas *amidases* e *β -lactamases* (*penicilinase*; [Fig. 51.3](#)). Isso representa a base de um dos principais tipos de resistência aos antibióticos.



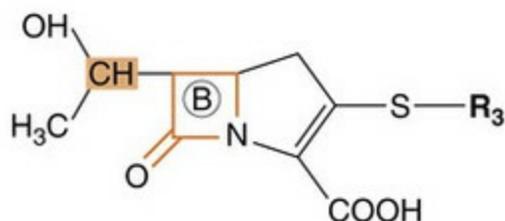
Núcleo da penicilina



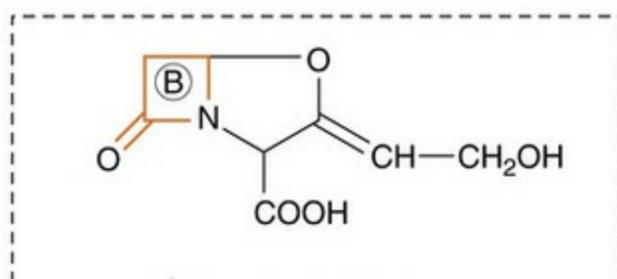
Núcleo da cefalosporina



Núcleo monobactâmico
(resistente à β -lactamase)



Núcleo de carbapenemo
(alta resistência à β -lactamase)



Ácido clavulânico
(inibe a β -lactamase)

FIG. 51.3 Estruturas básicas de quatro grupos de antibióticos β -lactâmicos e do ácido clavulânico. As estruturas ilustram o anel β -lactâmico (referenciado como B) e os locais de ação das enzimas bacterianas que inativam esses antibióticos (A, anel de tiazolidina). São adicionados vários substituintes em R_1 , R_2 e R_3 para produzir agentes com diferentes propriedades. Nos carbapenemos, a configuração estereoquímica da parte do anel β -lactâmico, aqui apresentado na cor laranja, é diferente da parte correspondente das moléculas de penicilina e cefalosporina; isso, provavelmente, é o que explica a resistência às β -lactamases dos carbapenemos. Supõe-se que o anel β -lactâmico do ácido clavulânico se ligue fortemente à β -lactamase, ao mesmo tempo que o protege de outras β -lactamases da enzima.

Mecanismo de ação

Todos os antibióticos beta-lactâmicos interferem na síntese do peptidoglicano (Cap. 50; Fig. 50.3). Depois de se fixarem às *proteínas de ligação à penicilina* nas bactérias (podem existir sete ou mais tipos em diferentes organismos), inibem as transpeptidases que cruzam as cadeias peptídicas ligadas à estrutura do peptidoglicano.



Usos clínicos das penicilinas

- As penicilinas são administradas pela boca ou, no caso de infecções mais graves, por

via intravenosa e, com frequência, combinadas com outros antibióticos.

- Estão reservadas a microrganismos sensíveis e podem (às vezes, é apropriado realizar um teste individual de sensibilidade, dependendo das condições locais) incluir:
 - *meningite bacteriana* (p. ex., causada por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*): **benzilpenicilina**, doses altas por via intravenosa;
 - *infecções ósseas e articulares* (p. ex., por *Staphylococcus aureus*): **flucloxacilina**;
 - *infecções da pele e dos tecidos moles* (p. ex., por *Streptococcus pyogenes* ou *S. aureus*): **benzilpenicilina**, **flucloxacilina**; mordidas de animais: **coamoxiclav**;
 - *faringite* (por *S. pyogenes*): **fenoximetilpenicilina**;
 - *otite média* (os microrganismos normalmente incluem *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*): **amoxicilina**;
 - *bronquite* (infecções variadas comuns): **amoxicilina**;
 - *pneumonia*: **amoxicilina**;
 - *infecções do trato urinário* (p. ex., por *Escherichia coli*): **amoxicilina**;
 - *gonorreia*: **amoxicilina** (combinada com **probenecida**);
 - *sífilis*: **benzilpenicilina procaína**;
 - *endocardite* (p. ex., por *Streptococcus viridans* ou *Enterococcus faecalis*): doses altas por via intravenosa de **benzilpenicilina** combinada, por vezes, com um aminoglicosídeo;
 - infecções por *Pseudomonas aeruginosa*: **ticarcilina**, **piperacilina**.

Essa lista não é exaustiva. Por vezes, o tratamento com penicilinas inicia-se de forma empírica, caso se acredite que o microrganismo potencialmente causador é suscetível à penicilina, enquanto se aguardam os resultados dos testes para identificar os microrganismos e determinar sua suscetibilidade aos antibióticos.

A ação bactericida final é a inativação de um inibidor de enzimas autolíticas na parede celular, provocando a lise da bactéria. Alguns organismos, referenciados como “tolerantes”, possuem enzimas autolíticas deficientes, razão pela qual não ocorre a lise em resposta ao fármaco. A resistência à penicilina pode derivar de inúmeras causas e é discutida em detalhes no [Capítulo 50](#).

Tipos de penicilina e atividade antimicrobiana

As primeiras penicilinas foram a **benzilpenicilina (penicilina G)** e congêneres, incluindo a **fenoximetilpenicilina (penicilina V)**. A benzilpenicilina é ativa em uma grande variedade de organismos, representando o fármaco de eleição em muitas infecções (ver quadro clínico, acima). As principais desvantagens são a má absorção através do trato gastrointestinal (o que significa que tem de ser injetada) e sua suscetibilidade às β -lactamases.

As penicilinas semissintéticas, com diferentes cadeias laterais ligadas ao núcleo de penicilina (em R_1 , na [Fig. 51.3](#)), incluem penicilinas *resistentes às β -lactamases* (p. ex., **meticilina**,⁴ **flucloxacilina**, **temocilina**) e penicilinas de *largo espectro* (p. ex., **ampicilina**, **amoxicilina**). As penicilinas de *largo espectro* (p. ex., **ticarcilina**, **piperacilina**) e antipseudomonas conseguiram superar o problema causado por infecções graves decorrentes de *P. aeruginosa*. A amoxicilina e a ticarcilina são, por vezes, combinadas com o **ácido clavulânico**, um inibidor das β -lactamases (p. ex., **co-amoxiclav**). **Pivmecilinam** é um pró-fármaco do mecilinam, que também apresenta amplo espectro de ação.

Aspectos farmacocinéticos

A absorção oral das penicilinas varia, dependendo de sua estabilidade em meio ácido e de sua adsorção às partículas alimentares no intestino. As penicilinas também podem ser administradas através de injeção intravenosa. Também existem compostos para injeções intramusculares, incluindo compostos de ação prolongada como a **benzilpenicilina benzatínica**, que se revela útil no tratamento de sífilis, uma vez que a *Treponema pallidum* é um organismo de desenvolvimento muito lento. Não se administra mais benzilpenicilina por injeção via intratecal (historicamente usada para tratar meningite), uma vez que pode causar convulsões.⁵

As penicilinas são amplamente distribuídas pelo corpo, penetrando nas articulações; nas cavidades pleural e pericárdica; na bÍlis, saliva e leite; e através da placenta. Pelo fato de serem lipoinsolúveis, não penetram nas células dos mamíferos e apenas atravessam a barreira hematoencefálica se as meninges estiverem inflamadas; nesse caso, podem atingir concentrações terapêuticamente efetivas no líquido cefalorraquidiano.

A eliminação da maior parte das penicilinas ocorre rápida e majoritariamente nos rins, sendo 90% através de secreção tubular. A meia-vida plasmática relativamente curta é um problema no uso clínico da benzilpenicilina, mas, como a penicilina funciona ao impedir a síntese da parede celular em organismos, a exposição intermitente e não contínua pode ser uma vantagem.

Efeitos adversos

As penicilinas estão relativamente isentas de efeitos tóxicos diretos (exceto as convulsões quando administradas por via intratecal). Os efeitos adversos principais são hipersensibilidade causada pelos compostos degradáveis da penicilina, que se combinam com as proteínas do hospedeiro e se tornam antigênicos. Erupções cutâneas e febre são comuns; um tipo tardio de doença do soro ocorre raramente. Muito mais grave é o choque anafilático agudo, que pode, embora raro, ser fatal. Quando as penicilinas são administradas oralmente, em especial as de amplo espectro, alteram a flora bacteriana do intestino. Isso pode estar associado a distúrbios gastrointestinais e, em alguns casos, a suprainfecções através de outros microrganismos resistentes à penicilina, provocando problemas como a colite pseudomembranosa (causada por *Clostridium difficile*, ver a seguir).

Cefalosporinas e cefamicinas

As cefalosporinas e as cefamicinas são antibióticos β -lactâmicos, inicialmente isoladas a partir de fungos. Apresentam o mesmo mecanismo de ação das penicilinas.

As cefalosporinas semissintéticas de amplo espectro foram produzidas por meio da adição de diferentes cadeias laterais em R₁ e/ou R₂ ao núcleo da cefalosporina (Fig. 51.3). Esses agentes são hidrossolúveis e relativamente estáveis em meio ácido; variam em sua suscetibilidade às β -lactamases. Muitas cefalosporinas e cefamicinas estão agora disponíveis para uso clínico (Tabela 51.2). A resistência a esse grupo de fármacos tem aumentado devido às β -lactamases codificadas por plasmídeos ou cromossomos. Esse último está presente em quase todas as bactérias Gram-negativas e é muito mais ativo

nas cefalosporinas hidrolisadas do que nas penicilinas. Em vários organismos, uma simples mutação pode resultar em elevada produção dessa enzima. A resistência também ocorre quando há baixa penetração do fármaco como resultado de alterações nas proteínas da membrana exterior ou de mutações nas proteínas de ligação.



Usos clínicos das cefalosporinas

As cefalosporinas são empregadas no tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis a elas. Tal como ocorre com outros antibióticos, os padrões de sensibilidade variam geograficamente, e o tratamento é, muitas vezes, iniciado de forma empírica. Podem ser tratados muitos tipos de infecções, incluindo:

- *septicemia* (p. ex., **cefuroxima**, **cefotaxima**);
- *pneumonia* causada por microrganismos suscetíveis;
- *meningite* (p. ex., **ceftriaxona**, **cefotaxima**);
- *infecções do trato biliar*;
- *infecções do trato urinário* (especialmente na gravidez ou nos pacientes que não respondem a outros fármacos);
- *sinusite* (p. ex., **cefadroxila**).

Aspectos farmacocinéticos

Algumas cefalosporinas podem ser administradas oralmente, porém a maioria é administrada por via parenteral, intramuscular (o que pode ser doloroso) ou intravenosa. Após absorção, são amplamente distribuídas no corpo e algumas, como **cefotaxima**, **cefuroxima** e **ceftriaxona**, atravessam o líquido cefalorraquidiano. A excreção é feita majoritariamente pelos rins, principalmente por secreção tubular, mas 40% da ceftriaxona é eliminada na biliar.

Efeitos adversos

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade muito semelhantes às que ocorrem com as penicilinas, e pode haver alguma sensibilidade cruzada; cerca de 10% dos indivíduos sensíveis à penicilina apresentarão reação alérgica às cefalosporinas. Foi reportada nefrotoxicidade (especialmente com **cefadrina**), uma vez que existe intolerância ao álcool induzida pelo fármaco. A diarreia também é comum e pode ser causada pela *C. difficile*.

Outros antibióticos β -lactâmicos

Os carbapenemos e os monobactams (Fig. 51.3) foram desenvolvidos para lidar com os organismos Gram-negativos produtores de β -lactamases resistentes à penicilina.

Carbapenemos

O **imipenem**, um carbapenemo, atua da mesma forma que outros β -lactâmicos (Fig. 51.3). Tem um espectro muito amplo de atividade antimicrobiana e é ativo em muitos organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. No entanto, muitos dos estafilococos “resistentes à meticilina” mostram-se menos suscetíveis, com o surgimento de espécies resistentes de *P. aeruginosa* durante o tratamento. A resistência ao imipenem era baixa, mas tem aumentado devido a certos organismos que agora possuem genes cromossômicos que codificam as β -lactamases, as quais hidrolisam o imipenem. É administrado em conjunto com a **cilastatina**, que inibe sua inativação pelas enzimas renais. O **meropenem** é semelhante mas não é metabolizado pelos rins. O **ertapenem** tem amplo espectro de ações antibacterianas, mas está autorizado a um número limitado de indicações. A maioria dos carbapenemos não é oralmente ativa, sendo utilizada apenas em situações específicas.

Os *efeitos adversos* são normalmente semelhantes aos de outros β -lactâmicos, e os mais frequentes são náuseas e vômitos. Pode ocorrer neurotoxicidade com concentrações plasmáticas elevadas.

Monobactâmicos

O monobactâmico principal é o **aztreonam** (Fig. 51.3), que é resistente à maioria das β -lactamases. É administrado através de injeção e tem uma meia-vida plasmática de duas horas. O aztreonam tem um espectro de atividade incomum e é efetivo apenas contra bacilos Gram-negativos aeróbios, como as espécies de pseudomonas *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Não tem ação contra organismos Gram-positivos ou anaeróbios.

Os *efeitos adversos* são, de forma geral, semelhantes aos de outros antibióticos β -lactâmicos, porém esse agente não apresenta necessariamente reação imunológica cruzada com a penicilina e seus subprodutos e, assim, não provoca, normalmente, reação alérgica em indivíduos sensíveis à penicilina.

Glicopeptídeos

A **vancomicina** é um antibiótico glicopeptídeo, e a **teicoplanina** é semelhante, embora com maior duração de ação. A vancomicina inibe a síntese da parede celular (Cap. 50; Fig. 50.3). É principalmente efetiva contra as bactérias Gram-positivas. A vancomicina não é absorvida no intestino e é administrada apenas por via oral no tratamento de infecções gastrointestinais por *C. difficile*. No caso de uso sistêmico, é administrada por via intravenosa e tem uma meia-vida plasmática de cerca de oito horas.

O principal uso clínico da vancomicina é no tratamento de MRSA (com frequência, nesse caso, é o fármaco de último recurso) e em outras infecções graves. Também é indicada no tratamento de infecções graves por estafilococos em pacientes alérgicos, tanto às penicilinas quanto às cefalosporinas.

Os *efeitos adversos* incluem febre, erupções cutâneas e flebite no local da injeção. Também pode ocorrer ototoxicidade e nefrotoxicidade e, por vezes, reações de hipersensibilidade.

A **daptomicina** é um novo antibacteriano lipopeptídeo com um espectro de ação semelhante ao da vancomicina. É normalmente utilizada, em combinação com outros fármacos, no tratamento de MRSA.

Agentes antimicrobianos que afetam a síntese das proteínas bacterianas

Tetraciclinas

As tetraciclinas são antibióticos de largo espectro. Esse grupo inclui **tetraciclina**, **oxitetraciclina**, **demeclociclina**, **limeciclina**, **doxiciclina**, **minociclina** e **tigeciclina**.



Antibióticos β -lactâmicos

São bactericidas porque inibem a síntese do peptidoglicano.

Penicilinas

- A primeira escolha em muitas infecções.
 - **Benzilpenicilina**:
 - administrada em injeções, meia-vida curta e é destruída pelas β -lactamases;
 - espectro: cocos Gram-positivos e Gram-negativos e algumas bactérias Gram-negativas;
 - atualmente, muitos estafilococos são resistentes.
 - Penicilinas resistentes às β -lactamases (p. ex., **flucloxacilina**):
 - administradas por via oral;
 - espectro: o mesmo da benzilpenicilina;
 - atualmente, muitos estafilococos são resistentes.
 - Penicilinas de amplo espectro (p. ex., **amoxicilina**):
 - administradas por via oral; são destruídas pelas β -lactamases;
 - espectro: o mesmo da **benzilpenicilina** (embora menos potente); também são ativas nas bactérias Gram-negativas.
 - Penicilinas de espectro ampliado (p. ex., **ticarcilina**):
 - administradas por via oral; são suscetíveis às β -lactamases;
 - espectro: tal como ocorre nas penicilinas de espectro amplo; também são ativas nas pseudomonas.
 - Efeitos adversos das penicilinas: majoritariamente, hipersensibilidade.
 - Uma combinação de **ácido clavulânico** e **amoxicilina** ou **ticarcilina** é efetiva em muitos microrganismos produtores de β -lactamases.

Cefalosporinas e cefamicinas

- Segunda escolha para muitas infecções.
- Os fármacos orais (p. ex., **cefactor**) são usados nas infecções urinárias.
- Fármacos parentéricos (p. ex., **cefuroxima**, que é ativa em *S. aureus*, *H. influenzae*,

Enterobacteriaceae).

- Efeitos adversos: majoritariamente, hipersensibilidade.

Carbapenemos

- **Imipenem** é um antibiótico de amplo espectro.
- O imipenem é combinado com a **cilastina**, que previne sua decomposição nos rins.

Monobactâmicos

- **Aztreonam**: É ativo apenas nas bactérias aeróbias Gram-negativas e resistente à maioria das β -lactamases.



Vários agentes antibacterianos que impedem a síntese da parede ou da membrana celular

- Os *antibióticos glicopeptídicos* (p. ex., **vancomicina**). A **vancomicina** é bactericida e atua por meio da inibição da síntese da parede celular. É utilizada por via intravenosa no caso de infecções por estafilococos multirresistentes ou por via oral no caso de colite pseudomembranosa. Os efeitos adversos incluem ototoxicidade e nefrotoxicidade.
- *Polimixinas* (p. ex., **colistimetato**). São bactericidas e danificam as membranas celulares bacterianas. São altamente neurotóxicas e nefrotóxicas, e apenas são utilizadas topicamente.

Mecanismo de ação

Depois de serem absorvidas por organismos suscetíveis através de transporte ativo, as tetraciclinas atuam inibindo a síntese proteica (Cap. 50; Fig. 50.4). As tetraciclinas são consideradas bacteriostáticas e não bactericidas.

Espectro antibacteriano

O espectro de ação antimicrobiana das tetraciclinas é muito amplo e inclui bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia* spp., espiroquetas e alguns protozoários (p. ex., ameba). A minociclina também é efetiva contra *N. meningitidis* e tem sido utilizada para eliminar esse microrganismo da nasofaringe de indivíduos portadores. No entanto, a resistência generalizada a esses agentes tem diminuído sua utilidade. A resistência é transmitida principalmente por plasmídeos e, como os genes que controlam a resistência às tetraciclinas estão intimamente relacionados com os genes de resistência a outros antibióticos, os microrganismos podem desenvolver simultaneamente resistência a muitos fármacos.



Usos clínicos das tetraciclinas

- A utilização das tetraciclinas diminuiu devido à resistência generalizada ao fármaco, mas tem voltado a ser empregada, p. ex., nas infecções respiratórias, uma vez que a resistência tem retrocedido em virtude de sua utilização reduzida. Boa parte dessa classe é microbiologicamente semelhante; a **doxiciclina** é administrada uma vez por dia e pode ser utilizada em muitos pacientes com deficiência renal. Sua aplicação (por vezes combinada com outros antibióticos) inclui:

- infecções por *Rickettsia* e *Chlamydia*, brucelose, antraz e doença de Lyme;
- como uma segunda escolha útil, por exemplo em pacientes com alergias, em várias infecções (Tabela 51.1), incluindo *Mycoplasma* e *Leptospira*;
- infecções do trato respiratório (exacerbações da bronquite crônica, pneumonia adquirida na comunidade);
- acne;
- secreção inapropriada do hormônio antidiurético (p. ex., devido a alguns tumores malignos dos pulmões), causando hiponatremia: a **demeclociclina** inibe a ação desse hormônio de forma completamente distinta de seu efeito antibacteriano (Cap. 33).

Aspectos farmacocinéticos

Em geral, as tetraciclinas são administradas oralmente, mas também é possível usar a via parentérica. A minociclina e a doxiciclina são bem absorvidas oralmente. A absorção da maior parte das outras tetraciclinas é irregular e incompleta, mas é melhorada na ausência de alimentos. Como as tetraciclinas são quelantes de íons metálicos (cálcio, magnésio, ferro e alumínio) que formam compostos não absorvíveis, a absorção é diminuída na presença de leite, alguns antiácidos e preparações com ferro.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios gastrointestinais causados inicialmente pela irritação direta e, após, pela modificação da flora intestinal. Podem ocorrer deficiência de vitaminas do complexo B e superinfecção. Como as tetraciclinas absorvem Ca^{2+} , são depositadas nos ossos e dentes em crescimento, provocando manchas e, por vezes, hipoplasia dentária e deformidades ósseas. Por esse motivo, não devem ser administradas em crianças, mulheres grávidas ou em período de amamentação. Outro efeito nas mulheres grávidas é a hepatotoxicidade. Também pode ocorrer fototoxicidade (sensibilidade à luz solar) principalmente com a demeclociclina. A minociclina pode produzir distúrbios vestibulares (tonturas e náuseas). Doses elevadas de tetraciclinas podem reduzir a síntese proteica nas células do hospedeiro, um efeito antianabólico que, eventualmente, resulta em lesão renal. O tratamento prolongado pode provocar distúrbios da medula óssea.

Cloranfenicol

O **cloranfenicol** foi originalmente isolado de culturas de *Streptomyces*. O cloranfenicol inibe a síntese das proteínas bacterianas ao se ligar à subunidade 50S do ribossomo bacteriano (Cap. 50; Fig. 50.4).

Espectro antibacteriano

O cloranfenicol tem largo espectro de ação antimicrobiana e é ativo contra microrganismos Gram-negativos, Gram-positivos e *rickettsiae*. É um bacteriostático para a maioria dos microrganismos, mas elimina *H. influenzae*. A forma de resistência, provocada por uma *acetiltransferase*, é mediada por plasmídeos.



Usos clínicos do cloranfenicol

- O uso sistêmico deve ser reservado a infecções graves, em que o benefício do fármaco se sobrepõe à sua toxicidade hematológica incomum, mas grave. Tais usos podem incluir:
 - infecções causadas por *Haemophilus influenzae* resistente a outros fármacos
 - meningite em pacientes nos quais a penicilina não pode ser utilizada
 - febre tifoide, embora **ciprofloxacina** ou **amoxicilina** e **cotrimoxazol** sejam igualmente eficazes e menos tóxicos.
- A utilização tópica é igualmente segura e eficaz nas conjuntivites bacterianas.

Aspectos farmacocinéticos

Administrado oralmente, o cloranfenicol é absorvido rápida e completamente, atingindo concentração máxima no plasma após duas horas. Também pode ser administrado por via parenteral. O fármaco é largamente distribuído pelos tecidos e fluidos corporais, incluindo o LCR; a meia-vida é de aproximadamente duas horas. Cerca de 10% do cloranfenicol é excretado, inalterado, pela urina, e o restante é inativado no fígado.

Efeitos adversos

O principal efeito adverso do cloranfenicol é a depressão medular grave idiossincrática, que resulta em *pancitopenia* (diminuição global dos elementos celulares do sangue) – um efeito que, embora raro, pode ocorrer mesmo com dosagens baixas em alguns pacientes. O cloranfenicol deve ser utilizado com muito cuidado em recém-nascidos, com a monitoração das concentrações no plasma, uma vez que a inativação ou excreção inadequadas do fármaco podem resultar na “síndrome cinzenta” – vômitos, diarreia, flacidez, baixa temperatura e cor acinzentada –, resultando em uma taxa de 40% de mortalidade. Podem surgir reações de hipersensibilidade, bem como distúrbios gastrointestinais, na sequência da alteração da flora microbiana intestinal.

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são um grupo de antibióticos com uma estrutura química complexa; são semelhantes entre si na atividade antimicrobiana, nas características farmacocinéticas e na toxicidade. Os agentes principais são **gentamicina**, **estreptomicina**, **amicacina**, **tobramicina** e **neomicina**.

Mecanismo de ação

Os aminoglicosídeos inibem a síntese das proteínas bacterianas ([Cap. 50](#)). Existem vários

locais de ação. A penetração através da membrana celular da bactéria depende parcialmente do transporte ativo, dependente de oxigênio, por um sistema transportador de poliaminas (que, por acaso, é bloqueado pelo cloranfenicol), e tem ação mínima contra microrganismos anaeróbios. O efeito dos aminoglicosídeos é bactericida, sendo realçado por agentes que interferem na síntese da parede celular (p. ex., penicilinas).

Resistência

A resistência aos aminoglicosídeos vem-se tornando um problema. A resistência ocorre através de vários mecanismos diferentes, e o mais importante é a inativação por enzimas microbianas, das quais se conhecem nove ou mais. A amicacina foi considerada um substrato fraco para essas enzimas, mas alguns microrganismos também podem inativar esse agente. A resistência como resultado da falta de penetração pode ser largamente ultrapassada pelo uso concomitante de penicilina e/ou vancomicina, a custo do risco de aumento de efeitos adversos graves.

Espectro antibacteriano

Os aminoglicosídeos mostram-se efetivos contra muitos microrganismos Gram-negativos e alguns Gram-positivos. São amplamente utilizados contra microrganismos entéricos Gram-negativos e septicemia. Podem ser combinados com uma penicilina nas infecções causadas por estreptococos, por *Listeria* spp. e *P. aeruginosa* (Tabela 51.1). A gentamicina é o aminoglicosídeo mais utilizado, embora a tobramicina seja a eleita em caso de infecções por *P. aeruginosa*. A amicacina tem um espectro antimicrobiano mais amplo e pode ser eficaz em infecções por microrganismos resistentes à gentamicina e à tobramicina.

Aspectos farmacocinéticos

Devido à sua carga positiva, os aminoglicosídeos são altamente polarizados. Não são absorvidos pelo trato gastrointestinal e, em geral, são administrados via intramuscular ou via intravenosa. Os aminoglicosídeos atravessam a placenta, mas não a barreira hematoencefálica, embora seja possível atingir elevadas concentrações nos fluidos articulares e pleurais. A meia-vida plasmática é de duas a três horas. A eliminação ocorre totalmente através de filtração glomerular nos rins, sendo que 50 a 60% da dose é excretada inalterada após 24 horas. Se a função renal estiver comprometida, a acumulação ocorre rapidamente, resultando em aumento desses efeitos tóxicos (p. ex., ototoxicidade e nefrotoxicidade), os quais estão relacionados com a dosagem.

Efeitos adversos

Podem ocorrer efeitos tóxicos graves e relacionados com a dosagem, à medida que o tratamento for avançando. Os maiores riscos são ototoxicidade e nefrotoxicidade.

A ototoxicidade envolve lesões progressivas, e até mesmo destruição, das células sensoriais na cóclea e no órgão vestibular do ouvido. Os resultados, normalmente irreversíveis, podem incluir vertigens, ataxia e perda de equilíbrio no caso de lesões vestibulares, e distúrbios auditivos ou surdez no caso de lesões na cóclea. Qualquer

aminoglicosídeo pode produzir ambos os tipos de efeitos, porém é mais provável que a estreptomicina e a gentamicina interfiram na função vestibular e que a neomicina e a amicacina afetem majoritariamente a audição. A ototoxicidade é potencializada pelo uso concomitante de outros fármacos ototóxicos (p. ex., diuréticos de ansa; [Cap. 29](#)), e a suscetibilidade é geneticamente determinada através do DNA mitocondrial ([Cap. 11](#)).

A nefrotoxicidade consiste em lesões nos túbulos renais e pode ser necessária a realização de diálise, embora a função renal seja recuperada depois de cessar a administração. É mais provável que a nefrotoxicidade ocorra em pacientes com doenças renais preexistentes ou em condições em que o volume de urina esteja diminuído e o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos aumente o risco (p. ex., cefalosporinas de primeira geração, vancomicina). Uma vez que a eliminação se dá praticamente por via renal, essa ação nefrotóxica pode comprometer a própria excreção e, assim, desenvolver-se um ciclo vicioso. As concentrações no plasma devem ser regularmente monitoradas e a dose ajustada em conformidade.

Uma reação rara, porém grave e tóxica, é a paralisia causada por bloqueio neuromuscular. Em geral, essa reação só ocorre se os agentes forem administrados simultaneamente com agentes bloqueadores neuromusculares. Resulta da inibição da recaptação do Ca^{2+} necessário para a liberação de acetilcolina ([Cap. 13](#)).

Macrolídeos

O termo *macrolídeo* está relacionado com a estrutura – um anel de lactona ao qual se ligam um ou mais açúcares aminados. Os macrolídeos principais e os antibióticos relacionados são **eritromicina**, **claritromicina** e **azitromicina**. A **espiramicina** e a **telitromicina** têm pouca utilidade.

Mecanismo de ação

Os macrolídeos inibem a síntese das proteínas bacterianas através do efeito na translocação ribossômica ([Cap. 50](#); [Fig. 50.4](#)). Os fármacos ligam-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano tal como o cloranfenicol e a **clindamicina**; qualquer um desses fármacos pode competir se administrados ao mesmo tempo.

Espectro antimicrobiano

O espectro antimicrobiano da eritromicina é muito semelhante ao da penicilina e é uma alternativa segura e eficiente para pacientes sensíveis à penicilina. A eritromicina é efetiva contra bactérias e espiroquetas Gram-positivas, mas não contra microrganismos Gram-negativos, exceto no caso de *N. gonorrhoeae* e, em menor escala, *H. influenzae*. São também suscetíveis *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. e alguns microrganismos clamidiais ([Tabela 51.1](#)). Pode ocorrer resistência, resultante da alteração controlada por plasmídeos do local de ligação da eritromicina no ribossomo bacteriano ([Cap. 50](#); [Fig. 50.4](#)).

A azitromicina é menos ativa que a eritromicina contra bactérias Gram-positivas, porém é consideravelmente mais eficaz contra *H. Influenzae*, e pode ser mais ativa contra

Legionella. Pode ser utilizada para tratar *Toxoplasma gondii*, uma vez que elimina os quistos. A claritromicina é tão ativa quanto a eritromicina contra *H. influenzae*, e seu metabólito é duas vezes mais ativo. Também é eficaz contra *Mycobacterium avium-intracellulare* (que pode infectar pacientes imunologicamente comprometidos e pacientes idosos com doenças crônicas dos pulmões) e útil no tratamento de lepra e contra *Helicobacter pylori* (Cap. 30). Esses macrolídeos são ambos eficazes na *doença de Lyme*.

Aspectos farmacocinéticos

Os macrolídeos são administrados oralmente ou por via parenteral, embora as injeções intravenosas possam provocar tromboflebitis locais. Difundem-se rapidamente na maioria dos tecidos, mas não atravessam a barreira hematoencefálica, havendo fraca penetração no líquido sinovial. A meia-vida plasmática da eritromicina é de cerca de noventa minutos; a da claritromicina é três vezes mais longa; e a da azitromicina é oito a 16 vezes maior. Os macrolídeos entram e, de fato, estão concentrados nos fagócitos – as concentrações de azitromicina nos lisossomos dos fagócitos podem ser superiores em quarenta vezes às apresentadas no sangue – e podem aumentar a eliminação intracelular das bactérias pelos fagócitos.

A eritromicina é parcialmente inativada no fígado; a azitromicina é mais resistente à inativação, enquanto a claritromicina é convertida num metabólito ativo. A inibição do sistema do citocromo P450 por esses agentes pode afetar a biodisponibilidade de outros fármacos, conduzindo a interações clinicamente importantes, como, por exemplo, com a teofilina. A principal via de eliminação é através da biliar.

Efeitos adversos

Os distúrbios gastrointestinais são comuns e desagradáveis, mas não são graves. Também foram relatados os seguintes, com o uso da eritromicina: reações de hipersensibilidade como erupções cutâneas e febre, distúrbios temporários de audição e raramente, em tratamentos superiores a duas semanas, icterícia colestática. Podem ocorrer infecções esporádicas do trato gastrointestinal ou da vagina.

Agentes antimicrobianos que afetam a topoisomerase

Quinolonas

As quinolonas incluem agentes de largo espectro, como **ciprofloxacina**, **levofloxacina**, **ofloxacina**, **norfloxacina** e **moxifloxacina**, bem como **ácido nalidíxico**, um fármaco de pequeno espectro utilizado nas infecções do trato urinário. A maioria é fluorada (fluoroquinolonas). Esses agentes inibem a topoisomerase II (uma DNA girase bacteriana), a enzima que produz a super-helicoidização negativa do DNA e que permite, desse modo, a transcrição ou replicação (Fig. 51.4).

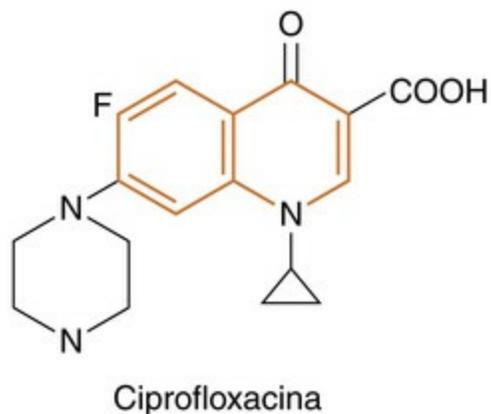
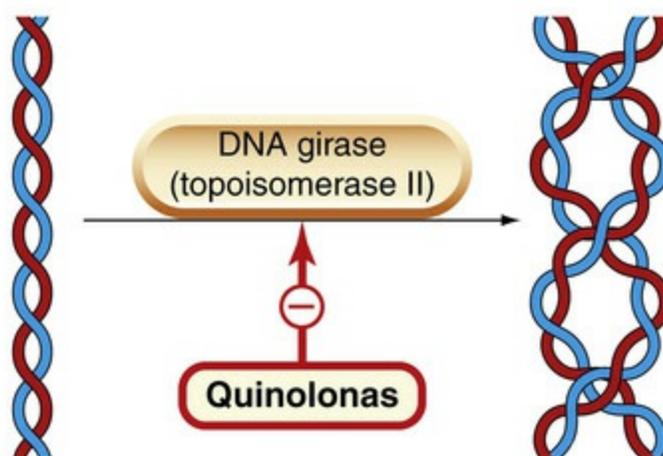
(A)**(B)**

FIG. 51.4 Diagrama simplificado do mecanismo de ação das fluoroquinolonas.

[A] Exemplo de uma quinolona (a molécula de quinolona é apresentada em laranja). [B] Diagrama esquemático (à esquerda) da dupla hélice e (à direita) da superespiral (Fig. 50.6). Em linhas gerais, DNA girase separa o superespiralamento positivo provocado pelo RNA (não apresentado) e introduz uma superespiral negativa.

Espectro antibacteriano e uso clínico

Desse grupo, a ciprofloxacina é a mais utilizada. Tem largo espectro antibiótico efetivo, tanto contra microrganismos Gram-positivos quanto contra os Gram-negativos, incluindo *Enterobacteriaceae* (bacilos Gram-negativos entéricos), muitos microrganismos resistentes à penicilina, cefalosporinas e aminoglicosídeos e também contra *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* produtoras de penicilinas, *Campylobacter* spp. e pseudomonas. No caso dos microrganismos Gram-positivos, os estreptococos e os pneumococos são apenas inibidos de forma fraca, havendo grande incidência de resistência aos estafilococos. A ciprofloxacina deve ser evitada nas infecções por MRSA. Clinicamente, as fluoroquinolonas são mais aconselhadas no caso de infecções por bacilos e cocos Gram-negativos aeróbios.⁶ Surgiram espécies resistentes de *Staphylococcus aureus* e *P. aeruginosa*.



Agentes microbianos que alteram a síntese proteica bacteriana

- *Tetraciclina*s (p. ex., **minociclina**). Estes são antibióticos de largo espectro, ativos por via oral, bacteriostáticos. A resistência tem aumentado. Os distúrbios gastrointestinais são comuns. Também alteram o cálcio e depositam-se nos ossos em crescimento. Estão contraindicados em crianças e mulheres grávidas.
- **Cloranfenicol**. Trata-se de um antibiótico de largo espectro ativo por via oral e bacteriostático. São possíveis os efeitos adversos graves, incluindo insuficiência da medula óssea e “síndrome cinzenta”. Deve ser reservado a infecções fatais.
- *Aminoglicosídeos* (p. ex., **gentamicina**). Estes são administrados por injeção. São antibióticos de largo espectro e bactericidas (embora pouco ativos nos anaeróbios, estreptococos e pneumococos). A resistência tem aumentado. Os principais efeitos adversos estão relacionados com a nefrotoxicidade e ototoxicidade dependente da dosagem. Também devem ser vigiados os níveis séricos. (A **estreptomina** é um antituberculoso aminoglicosídeo.)
- *Macrólidos* (p. ex., **eritromicina**). Podem ser administrados por via oral e parenteral. São bactericidas/bacteriostáticos. O espectro antibacteriano é o mesmo da penicilina. A **eritromicina** pode causar icterícia. Os novos agentes são **claritromicina** e **azitromicina**.
- *Lincosamidas* (p. ex., **clindamicina**). Podem ser administradas por via oral e parenteral. Podem causar colite pseudomembranosa.
- *Streptograminas* (p. ex., **quinupristin/dalfopristin**). Podem ser administradas em combinação, através de injeção. São consideravelmente menos ativas quando administradas em separado. São ativas em várias espécies de bactérias resistentes aos fármacos.
- **Ácido fusídico**. Trata-se de um antibiótico de pequeno espectro que atua através da inibição da síntese proteica. Penetra nos ossos. Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais.
- **Linezolida**. Administrado por via oral ou injeção intravenosa. É ativo em várias espécies de bactérias resistentes a fármacos.



Usos clínicos das fluoroquinolonas

- Infecções do trato urinário complicadas (**norfloxacina, ofloxacina**).
- Infecções respiratórias por *Pseudomonas aeruginosa* nos pacientes com fibrose cística.
- Otite externa invasiva (“otite maligna”) provocada por *P. aeruginosa*.
- Osteomielite crônica por bacilos Gram-negativos.
- Erradicação da *Salmonella typhi* nos portadores.

- *Gonorreia* (**norfloxacina, ofloxacina**).
- *Prostatite bacteriana* (**norfloxacina**).
- *Cervicite* (**ofloxacina**).
- *Antraz*.

Aspectos farmacocinéticos

As fluoroquinolonas são bem absorvidas por via oral. Os fármacos acumulam-se em vários tecidos, principalmente nos rins, próstata e pulmões. Todas as quinolonas estão concentradas em fagócitos; a maioria não atravessa a barreira hematoencefálica, mas a ofloxacina sim. Os antiácidos de alumínio e magnésio interferem na absorção das quinolonas. A eliminação da ciprofloxacina e da norfloxacina é parcialmente feita através do metabolismo hepático pelas enzimas P450 (as quais podem inibir e, assim, provocar interações com outros fármacos) e parcialmente através de excreção renal. A ofloxacina é excretada na urina.

Efeitos adversos

Nos hospitais, podem surgir infecções por *C. difficile*, mas, para além disso, os efeitos adversos são pouco frequentes, normalmente ligeiros e reversíveis. As manifestações mais frequentes são distúrbios gastrointestinais e erupções cutâneas. Além de artropatia em pacientes jovens, também foram observados sintomas do sistema nervoso central – dor de cabeça e tonturas – e, com menos frequência, convulsões associadas a patologias do sistema nervoso central ou ao uso prolongado de **teofilina** ou fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ([Cap. 26](#)).

Existe uma interação clinicamente importante entre ciprofloxacina e teofilina (através da inibição das enzimas P450), que pode provocar toxicidade devido à teofilina em pacientes asmáticos tratados com fluoroquinolonas. Esse tópico é abordado em mais detalhes no [Capítulo 28](#). A moxifloxacina prolonga o intervalo QT do eletrocardiograma e é amplamente utilizada de acordo com as indicações da FDA (Food and Drug Administration), como forma de controle positivo nos estudos realizados em voluntários saudáveis que avaliam os possíveis efeitos dos novos fármacos sobre a repolarização cardíaca.



Agentes antimicrobianos que alteram a DNA topoisomerase II

- As quinolonas interferem com o superespiralamento do DNA.
- A **ciprofloxacina** tem um espectro antibacteriano alargado, sendo especialmente ativa em microrganismos coliformes entéricos Gram-negativos, incluindo muitos microrganismos resistentes a penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos; também é efetiva contra *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* produtora de penicilinas, várias espécies de *Campylobacter* e *pseudomonas*. Há uma grande incidência de resistência

aos estafilococos.

- Os efeitos adversos incluem alterações do trato gastrointestinal. Reações de hipersensibilidade e, raramente, distúrbios do sistema nervoso central.

Outros agentes antibacterianos menos comuns

Metronidazol

▼ O **metronidazol** foi apresentado como um agente antiprotozoário (Cap. 54), mas também é ativo nas bactérias anaeróbias como *Bacteroides*, *Clostridia* spp e alguns estreptococos. É eficaz na terapia da *Pseudomembranous colitis* e importante no tratamento de infecções anaeróbias graves (p. ex., septicemia provocada por doenças intestinais). Tem ação semelhante à do dissulfiram (Cap. 49), razão pela qual os pacientes devem evitar bebidas alcoólicas enquanto estiverem sendo tratados com metronidazol.

Streptograminas

▼ A **quinupristina** e a **dalfopristina** são peptídeos cíclicos que inibem a síntese proteica das bactérias ao se ligarem à subunidade 50S do ribossomo bacteriano. A dalfopristina modifica a estrutura do ribossomo, de modo a promover a ligação de quinupristina. Individualmente, apresentam atividade bacteriana muito modesta, mas, quando combinadas entre si, sob a forma de injeção intravenosa, são ativas em muitas bactérias Gram-positivas. Essa combinação é utilizada para tratar infecções graves, geralmente quando não são aconselhados outros antibacterianos. Por exemplo, a combinação se mostra efetiva nos casos de MRSA e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Na atualidade, não são utilizados no Reino Unido. Ambos os fármacos são sujeitos inicialmente a metabolismo hepático e, por isso, devem ser administrados sob a forma de injeção intravenosa. A meia-vida de cada composto é de 1-2 horas.

Os *efeitos adversos* incluem inflamação e dor no local da infusão, artralgia, mialgia e náuseas, vômitos e diarreia. Até o momento, a resistência à quinupristina e à dalfopristina não apresentou grandes problemas.

Clindamicina

▼ A clindamicina é ativa em cocos Gram-positivos, incluindo muitos estafilococos resistentes à penicilina e muitas bactérias anaeróbias como *Bacteroides* spp. Atua da mesma forma que os macrolídeos e o cloranfenicol (Cap. 50; Fig. 50.4). Para além da utilização nas infecções causadas por organismos *Bacteroides*, é empregada no tratamento de infecções dos ossos e articulações por estafilococos. Também é administrada topicamente, sob a forma de gotas oculares, nas conjuntivites por

estafilococos e como fármaco antiprotozoário (Cap. 54).

Os *efeitos adversos* consistem majoritariamente em distúrbios gastrointestinais, de diarreia a colite pseudomembranosa, causada por uma *C. difficile* produtora de toxinas.⁷

⁷Também pode ocorrer com penicilinas de amplo espectro e cefalosporinas.

Oxazolidinonas

▼ De início denominadas de “verdadeiramente a primeira classe de agentes antibacterianos a chegar ao mercado em várias décadas” (Zurenko *et al.*, 2001), as oxazolidinonas inibem a síntese proteica das bactérias por meio de um mecanismo inovador: a inibição da ligação de *N*-formil-metionina-RNA_t ao ribossomo 70S. A **linezolida** foi o primeiro fármaco desse grupo a ser apresentado. É ativa em uma grande variedade de bactérias Gram-positivas, como MRSA, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e enterococos resistentes à vancomicina. A linezolida também é efetiva em alguns anaeróbios como o *C. difficile*. Os microrganismos Gram-negativos mais comuns não são suscetíveis a esse fármaco. A linezolida pode ser utilizada no tratamento da pneumonia, septicemia e infecções da pele e dos tecidos moles. Seu emprego tem sido restrito a infecções bacterianas graves em que outros antibióticos tenham falhado e, até o momento, são poucos os casos de resistência.

Os *efeitos adversos* incluem trombocitopenia, diarreia, náuseas e, raramente, erupções cutâneas e tonturas. A linezolida é um inibidor não seletivo da monoamino-oxidase e é preciso tomar as devidas precauções (Cap. 47).

Ácido fusídico

▼ O ácido fusídico é um antibiótico esteroide de espectro limitado, majoritariamente ativo nas bactérias Gram-positivas. Atua inibindo a síntese proteica bacteriana (Cap. 50; Fig. 50.4). Tal como ocorre com o sal de sódio, o fármaco é bem absorvido no intestino e amplamente distribuído nos tecidos. Uma parte é excretada na biliar, enquanto a outra é metabolizada. É utilizado em conjunto com outros agentes antiestafilococos na septicemia por estafilococos e largamente empregado em sua forma tópica nas infecções por estafilococos (p. ex., em gotas ou creme oftalmológico).

Os *efeitos adversos*, como os distúrbios gastrointestinais, são bastante comuns. Podem ocorrer erupções cutâneas e icterícia. A resistência ocorre se utilizado de forma sistêmica como agente único, razão pela qual sempre é combinado com outros fármacos antibacterianos, quando usado continuamente.

Nitrofurantoína

▼ A **nitrofurantoína** é um composto ativo numa variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. O desenvolvimento da resistência em organismos suscetíveis é rara e não existe resistência cruzada. É provável que seu mecanismo de ação esteja relacionado à sua capacidade de danificar o DNA bacteriano. É administrada oralmente e rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e também rapidamente excretada pelos rins. Está limitada ao tratamento das infecções do trato urinário.

Os *efeitos adversos*, como, por exemplo, os distúrbios gastrointestinais, são relativamente comuns e podem ocorrer reações de hipersensibilidade da pele e da medula óssea (p. ex., leucopenia). Também foram relatadas hepatotoxicidade e neuropatia periférica.

A **metenamina** tem aplicação clínica semelhante à da nitrofurantoína e apresenta alguns efeitos adversos similares. Converte-se em formaldeído na presença de urina ácida.

Polimixinas

▼ As polimixinas atualmente utilizadas são a **polimixina B** e o **colistimetato**. Apresentam propriedades detergentes catiônicas e alteram a membrana da parede celular bacteriana (Cap. 50). Têm ação bactericida seletiva e rápida nos bacilos Gram-negativos, principalmente nas pseudomonas e nos microrganismos coliformes. Não são absorvidas no trato gastrointestinal. O uso clínico desses fármacos é limitado por sua toxicidade e está majoritariamente reservado à esterilização do intestino e ao tratamento tópico dos ouvidos, olhos ou infecções de pele causadas por microrganismos suscetíveis.

Os *efeitos adversos* podem ser graves e incluem neurotoxicidade e nefrotoxicidade.

Agentes antimicobacterianos

As principais infecções micobacterianas nos seres humanos são tuberculose e lepra, infecções crônicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*, respectivamente. Outras infecções micobacterianas de menor importância neste livro são causadas por *M. avium-intracellulare* (na verdade, dois organismos), que podem atingir alguns pacientes com AIDS. Um problema específico com as micobactérias é que podem sobreviver nos macrófagos após a fagocitose, a não ser que essas células sejam “ativadas” por citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 (Caps. 6 e 18).

Fármacos utilizados para tratar tuberculose

Durante séculos, a tuberculose foi uma doença fatal, mas a introdução da **estreptomicina** nos finais dos anos 1940, seguida da **isoniazida** e, nos anos 1960, da **rifampicina** e do **etambutol** revolucionou o tratamento. A tuberculose chegou a ser vista como uma doença de tratamento fácil, mas, infelizmente, já não o é, e as espécies com maior

virulência ou com resistência a vários fármacos são agora comuns (Bloom & Small, 1998). Atualmente, provoca mais mortes do que qualquer outro agente isolado, embora as taxas de infecção estejam decaindo lentamente. Em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 8,6 milhões de pessoas tenham contraído a doença e que cerca de 1,3 milhão tenha morrido em decorrência da infecção. Um terço da população mundial (2 bilhões de pessoas) tem o bacilo; desse número, 10% irão desenvolver a doença a certa altura de sua vida. Os países mais pobres da África e da Ásia carregam o fardo da doença, em parte devido a uma sinergia sinistra entre as micobactérias (p. ex., *M. tuberculosis*, *M. avium-intercellulare*) e o HIV. Cerca de um quarto das mortes associadas ao HIV são causadas por tuberculose.

Os tratamentos são liderados pelos fármacos de primeira linha: isoniazida, rifampicina, **rifabutina**, etambutol e **pirazinamida**. Os fármacos de segunda linha incluem **capreomicina**, **cicloserina**, estreptomicina (raramente usada no Reino Unido), **claritromicina** e ciprofloxacina. Esses são utilizados para tratar infecções provavelmente resistentes aos fármacos de primeira linha ou quando os agentes de primeira linha não podem ser usados devido a reações adversas.

Para diminuir a probabilidade de surgimento de microrganismos resistentes, com frequência recorre-se ao tratamento combinado de fármacos, o qual, em geral, envolve:

- fase inicial (cerca de dois meses) com uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida (mais etambutol, no caso de suspeita de se tratar de um microrganismo resistente);
- segunda fase (cerca de quatro meses) de tratamento com isoniazida e rifampicina; são necessários tratamentos mais prolongados em pacientes com meningite, problemas nas articulações, ósseos ou infecção resistente.

Isoniazida

A atividade antibacteriana da isoniazida está limitada às micobactérias. Ela interrompe o crescimento dos microrganismos em repouso (ou seja, bacteriostáticos), mas pode eliminar as bactérias que se dividem. A isoniazida penetra livremente nas células dos mamíferos e, por isso, revela-se eficaz contra microrganismos intracelulares. A isoniazida é um pró-fármaco que deve ser ativado pelas enzimas bacterianas antes de poder exercer sua atividade inibitória na síntese dos *ácidos micólicos*, constituintes importantes da parede celular específica das micobactérias. Pode ocorrer resistência ao fármaco, pela penetração reduzida na micobactéria, mas não se verifica resistência cruzada com outros fármacos tuberculostáticos.

A isoniazida é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e largamente distribuída através dos tecidos e fluidos corporais, incluindo o LCR. Um ponto importante é a boa penetração nas lesões tuberculosas “caseosas” (ou seja, nas lesões necróticas com uma consistência tipo queijo). O metabolismo, que envolve acetilação, depende de fatores genéticos que determinam se uma pessoa é um acetilador lento ou rápido do fármaco (Cap. 11); os inativadores lentos apresentam uma resposta terapêutica melhor. A meia-vida nos inativadores lentos é de três horas, e de uma hora nos inativadores rápidos. A isoniazida é excretada na urina – uma parte inalterada e outra sob

a forma acetilada ou outra forma inativa.

Os efeitos adversos dependem da dosagem e ocorrem em cerca de 5% dos pacientes, sendo o mais comum as reações alérgicas cutâneas. Foram reportados outros efeitos adversos, incluindo febre, hepatotoxicidade, alterações hematológicas, artroses e vasculite. Efeitos adversos que envolvem o sistema nervoso central ou periférico resultam, majoritariamente, da deficiência em piridoxina e são comuns em pacientes subnutridos, exceto se essa substância for administrada como forma de prevenção. A isoniazida pode causar anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e diminuir o metabolismo de agentes antiepilépticos como **fenitoína**, **etosuximida** e **carbamazepina**, resultando em aumento da concentração no plasma e toxicidade desses fármacos.

Rifampicina

A rifampicina (também denominada **rifampina**) atua através da ligação e da inibição de RNA polimerase DNA-dependente nas células procarióticas, mas não nas eucaróticas (Cap. 50). Trata-se de um dos antituberculosos conhecidos mais ativos e também é ativo na lepra e em grande parte das bactérias Gram-positivas, bem como em muitas espécies Gram-negativas. Penetra nas células fagocitárias e pode, desse modo, eliminar microrganismos intracelulares, incluindo o bacilo da tuberculose. A resistência pode desenvolver-se rapidamente num processo único em que uma mutação cromossômica modifica o alvo na RNA polimerase DNA-dependente (Cap. 50).

A rifampicina é administrada oralmente e largamente distribuída nos tecidos e fluidos corporais (incluindo o LCR), conferindo uma tonalidade laranja à saliva, expectoração, lágrimas e suor. É parcialmente excretada na urina e parcialmente na bÍlis, uma parte da qual entra no ciclo êntero-hepático. O metabólito retém a atividade antibacteriana, mas é mal absorvido pelo trato gastrointestinal. A meia-vida é de 1-5 horas, e torna-se inferior durante o tratamento devido à indução de enzimas microssômicas hepáticas.

Os efeitos adversos são relativamente pouco frequentes. Os mais comuns são erupções cutâneas, febre e distúrbios gastrointestinais. Foram reportados danos no fígado acompanhados por icterícia, que, numa proporção muito pequena de pacientes, revelaram-se fatais; a função hepática deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento. A rifampicina pode acelerar o metabolismo das células hepáticas (Cap. 10), resultando em aumento da degradação de varfarina, glicocorticoides, analgésicos narcóticos, fármacos orais antidiabéticos, **dapsona** e estrógenos (razão pela qual se desaconselha o uso de contraceptivos orais).

Etambutol

O etambutol afeta apenas as micobactérias. É captado por estas e exerce efeito bacteriostático 24 horas após, provavelmente pela inibição da síntese micobacteriana da parede celular. A resistência surge rapidamente se for utilizado de forma isolada. O etambutol é administrado por via oral e é bem absorvido; pode atingir concentrações terapêuticas no LCR, no caso da meningite tuberculosa. No sangue, é captado pelos

eritrócitos e libertado lentamente. O etambutol é parcialmente metabolizado e excretado na urina.

Os efeitos adversos são pouco comuns, e o mais significativo é a neurite ótica, relacionada com a dosagem; há maior probabilidade no caso de função hepática diminuída. Isso resulta em distúrbios visuais que se manifestam inicialmente por alteração das cores, em particular do vermelho e do verde, ocorrendo decréscimo progressivo da acuidade visual. Aconselha-se a vigilância da visão das cores antes e durante os tratamentos prolongados.

Pirazinamida

A pirazinamida é inativa em pH neutro, mas turbeculostática em pH ácido. É eficaz contra os microrganismos intracelulares nos macrófagos porque, após a fagocitose, os microrganismos ficam contidos em fagolisossomos, onde o pH é baixo. O fármaco provavelmente inibe a síntese de ácidos graxos. A resistência desenvolve-se rapidamente, mas a resistência cruzada não ocorre com isoniazida. O fármaco é bem absorvido após administração oral e largamente distribuído, penetrando nas meninges. É excretado através dos rins, principalmente por filtração glomerular.

Os efeitos adversos incluem gota, associada às altas concentrações de uratos no plasma. Também foram reportados transtornos gastrointestinais, mal-estar e febre. Os danos graves, em nível hepático, decorrentes das elevadas dosagens, constituíram outrora um problema, mas são menos prováveis devido aos tratamentos com baixas dosagens/períodos curtos que agora são utilizados; no entanto, a função hepática deve ser avaliada antes do tratamento.

Capreomicina

▼ A capreomicina é um antibiótico peptídico administrado através de injeção intramuscular. Os efeitos adversos incluem lesões nos rins e no nervo auditivo, com consequentes surdez e ataxia. O fármaco não deve ser administrado em combinação com estreptomicina ou outros fármacos que possam causar surdez.

Cicloserina

▼ A cicloserina é um antibiótico de largo espectro que inibe o crescimento de muitas bactérias, incluindo coliformes e micobactérias. É hidrossolúvel e destruída em pH ácido. Atua através da inibição competitiva da síntese da parede celular bacteriana; isso acontece ao prevenir a formação da D-alanina e do dipeptídeo D-Ala-D-Ala, o qual é adicionado à cadeia lateral inicial do tripeptídeo no ácido *N*-acetilmurâmico, ou seja, impede a finalização da construção do bloco principal de peptidoglicano ([Cap. 50](#); [Fig. 50.3](#)). A cicloserina é absorvida oralmente e distribuída através dos tecidos e fluidos corporais, incluindo LCR. A maior parte do fármaco é eliminada sob a forma ativa na urina, mas cerca de 35% dela é metabolizada.

A cicloserina tem efeitos adversos majoritariamente no sistema nervoso central. Podem ocorrer vários distúrbios, de dores de cabeça e irritabilidade a depressão, convulsões e estados psicóticos. Seu uso é limitado à tuberculose resistente a outros fármacos.



Fármacos antituberculosos

Para evitar o surgimento de microrganismos resistentes, empregam-se tratamentos combinados (p. ex., três fármacos inicialmente e, em seguida, um regime de dois fármacos).

Fármacos de primeira linha

- A **isoniazida** elimina as micobactérias que se reproduzem ativamente nas células do hospedeiro. Administrada por via oral, penetra nas lesões necróticas e também no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os “acetiladores lentos” apresentam boa resposta. Baixa toxicidade. A deficiência de piridoxina acentua o risco de neurotoxicidade. Não existe resistência cruzada com outros agentes.
- A **rifampicina** é um fármaco potente, administrado por via oral, que inibe a RNA polimerase bacteriana. Penetra no LCR. Os efeitos adversos são pouco frequentes (mas podem ocorrer lesões graves no fígado). Induz as enzimas hepáticas metabolizadoras dos fármacos. A resistência pode desenvolver-se rapidamente.
- **Etambutol** inibe o crescimento das micobactérias. É administrado por via oral e penetra no LCR. Os efeitos adversos não são comuns, mas pode ocorrer neurite oftalmológica. A resistência pode desenvolver-se rapidamente.
- A **pirazinamida** é tuberculostática nas micobactérias intracelulares. Administrada oralmente, penetra no LCR. A resistência pode desenvolver-se rapidamente. Os efeitos adversos incluem aumento dos uratos plasmáticos e toxicidade hepática em dosagens elevadas.

Fármacos de segunda linha

- A **capreomicina** é administrada por via intramuscular. Os efeitos adversos incluem danos nos rins e no nervo auditivo.
- A **cicloserina** é um agente de largo espectro. Inibe a síntese do peptidoglicano numa fase inicial. Administrada oralmente, penetra no LCR. Os efeitos adversos alteram principalmente o sistema nervoso central.
- A **estreptomicina**, um antibiótico aminoglicosídeo, atua através da inibição da síntese proteica bacteriana. É administrada por via intramuscular. Os efeitos adversos são ototoxicidade (principalmente vestibular) e nefrotoxicidade.

Fármacos utilizados para tratar a lepra

A lepra é uma das doenças mais antigas conhecidas pelo homem, com suas primeiras menções em textos anteriores a 600 a.C. O organismo causador é *M. Leprae*. Trata-se de uma doença crônica desfigurativa com longa latência. Historicamente, os leprosos foram colocados no ostracismo e forçados a viver isolados, embora a doença não seja, na verdade, particularmente contagiosa. Outrora tida como incurável, o aparecimento, nos anos 1940, da dapsona e, posteriormente, da rifampicina e da **clofazimina**, nos anos 1960, mudou completamente a perspectiva sobre a lepra. Atualmente, via de regra, é curável, e os números globais mostram que as taxas de prevalência da doença baixaram 90% nos últimos 20 anos, resultado de medidas de saúde pública e de esquemas de múltiplos fármacos (para impedir eventual ocorrência de resistência aos fármacos) implementados pela OMS e apoiados por algumas empresas farmacêuticas. A doença foi eliminada em 119 dos 122 países onde era considerada um problema sério de saúde. Em 2012, cerca de 180 mil novos casos foram reportados principalmente na Ásia e na África.

A *lepra paucibacilar*, caracterizada por uma a cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo *tuberculoide*,⁸ sendo tratada durante seis meses com dapsona e rifampicina. A *lepra multibacilar*, caracterizada por mais de cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo *lepromatoso*, sendo tratada durante dois anos no mínimo, com rifampicina, dapsona e clofazimina.

Dapsona

A dapsona está quimicamente relacionada com as sulfonamidas e, como sua ação é antagonizada pelo PABA, atua provavelmente através da inibição da síntese do folato bacteriano. A resistência ao fármaco tem aumentado de forma consistente desde a sua introdução e, atualmente, recomenda-se o tratamento combinado com outros fármacos.

A dapsona é administrada por via oral; é bem absorvida e amplamente distribuída através da água corporal por todos os tecidos. A meia-vida plasmática é de 24-48 horas, mas parte do fármaco permanece no fígado, nos rins (e, de certo modo, na pele e nos músculos) por períodos mais longos. Existe uma circulação êntero-hepática do fármaco, mas parte é acetilada e excretada na urina. A dapsona também é empregada no tratamento da *dermatite herpetiforme*, uma dermatose crônica pruriginosa associada à doença celíaca.

Os efeitos adversos ocorrem com bastante frequência e incluem hemólise dos glóbulos vermelhos (em geral, sem gravidade suficiente para levar a uma anemia grave), metemoglobinemia, anorexia, náuseas e vômitos, febre, dermatite alérgica e neuropatia. Podem ocorrer *reações lepromatosas* (exacerbação das lesões lepromatosas) e, vez ou outra, uma síndrome potencialmente fatal semelhante à mononucleose infecciosa.

Clofazimina

A clofazimina é um corante com estrutura complexa. Seu mecanismo de ação contra o bacilo da lepra pode envolver alterações no DNA. Também tem ação anti-inflamatória e é útil em pacientes em que a dapsona causa efeitos secundários inflamatórios.

A clofazimina é administrada por via oral e acumula-se no corpo, sendo capturada pelo sistema mononuclear fagocitário. A meia-vida plasmática pode prolongar-se até oito semanas. O efeito antileprótico é lento e só se torna evidente a partir de seis a sete semanas.

Os efeitos adversos podem estar relacionados com o fato de a clofazimina ser um corante. A pele e a urina podem desenvolver uma coloração avermelhada, e as lesões, uma descoloração negro-azulada. Também podem ocorrer distúrbios relacionados com a dosagem, como náuseas, tonturas, cefaleias e de natureza gastrointestinal.



Fármacos antileprosos

- *Lepra tuberculoide*: **dapsona e rifampicina (rifampina)**.

- A **dapsona** é semelhante à sulfonamida e pode inibir a síntese do folato. É administrada por via oral. Os efeitos adversos são bastante frequentes e alguns até mesmo graves. A resistência está aumentando.
- **Rifampicina** (quadro *Fármacos antituberculosos*).

- *Lepra lepromatosa*: **dapsona, rifampicina e clofazimina**.

- A **clofazimina** é um corante administrado por via oral e pode acumular-se nos macrófagos através de sequestradores. Sua ação é retardada por seis a sete semanas e a meia-vida é de oito semanas. Os efeitos adversos incluem pele e urina avermelhadas e, por vezes, distúrbios gastrointestinais.

Novos fármacos antibacterianos possíveis

Em contraste com as rápidas descobertas e os desenvolvimentos que caracterizaram os anos “heroicos” da pesquisa sobre os antibióticos, que englobou aproximadamente o período de 1950-1980 e que produziu praticamente todos os fármacos existentes, esse fluxo diminuiu desde então; apenas dois antibióticos totalmente novos foram apresentados nesse período ([Jagusztyn-Krynicka & Wysznska, 2008](#)). Ao mesmo tempo, a resistência tem aumentado, e cerca de metade das mortes por infecções na Europa é atribuída à resistência aos fármacos ([Watson, 2008](#)).⁹

Em geral, a resistência surge cerca de dois anos após a introdução de um novo agente ([Bax et al., 2000](#)). Numa meta-análise inquietante, [Costelloe et al. \(2010\)](#) concluíram que a maior parte dos pacientes a quem foram prescritos antibióticos para tratamento de infecções dos tratos urinário ou respiratório desenvolveu resistência individual ao fármaco poucas semanas depois, e que essa resistência poderia persistir até um ano após o tratamento. Cerca de metade do uso de antibióticos é para fins veterinários; não é apenas a medicina humana que está implicada nesse fenômeno.

A razão do fracasso no desenvolvimento de novos fármacos é complexa e tem sido analisada em detalhes por [Coates et al. \(2011\)](#), que também avaliaram muitos outros fatos emergentes de pesquisas acadêmicas e industriais. A mensagem geral é bem deprimente: destaca-se que será necessário descobrir mais de 20 novas classes de antibióticos nos próximos 50 anos para combater os desafios causados pelo aumento de resistência aos

fármacos.

Numa nota mais otimista, novos candidatos a antibióticos continuam a ser descobertos em plantas (Limsuwan *et al.*, 2009) e bactérias (Sit & Vederas, 2008), bem como através de abordagens químicas da medicina tradicional. Em suma, atualmente os investigadores na linha de frente desse importante campo recorrem a todas as tecnologias mais recentes para travar esse combate: a bioinformática, que utiliza a informação derivada do sequenciamento do genoma, é uma dessas abordagens (Bansal, 2008). A procura por *fatores de virulência* bacterianos é promissora (Escaich, 2008). Foram desenvolvidos novos processos de rastreamento (Falconer & Brown, 2009) que poderão revelar novos alvos, e uma farmacodinâmica sofisticada veio a ajudar na resolução desse problema (Lister, 2006).

O mundo aguarda, com expectativa, pelos novos avanços.

Referências e leitura complementar

Fármacos antibacterianos

Allington, D. R., Rivey, M. P. Quinupristine/dalfoprist: a therapeutic review. *Clin. Ther.* 2001; 23:24–44.

Ball, P. Future of the quinolones. *Semin. Resp. Infect.* 2001; 16:215–224. (*Uma boa visão geral sobre essa classe de fármacos*)

Blondeau, J. M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin. Ther.* 1999; 21:3–15. (*Boa visão geral*)

Bryskier, A. Ketolides – telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clin. Microbiol. Infect.* 2000; 6:661–669.

Duran, J. M., Amsden, G. W. Azithromycin: indications for the future? *Expert Opin. Pharmacother.* 2000; 1:489–505.

Greenwood D., ed. Antimicrobial Chemotherapy, third ed, Oxford: Oxford University Press, 1995. (*Um bom manual*)

Lowy, F. D. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:520–541. (*Base da patogênese da infecção por S. aureus, resistência; referências ampliadas*)

Perry, C. M., Jarvis, B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs.* 2001; 61:525–551.

Sato, K., Hoshino, K., Mitsushashi, S. Mode of action of the new quinolones: the inhibitory action on DNA gyrase. *Prog. Drug Res.* 1992; 38:121–132.

Shimada, J., Hori, S. Adverse effects of fluoroquinolones. *Prog. Drug Res.* 1992; 38:133–143.

Tillotson, G. S. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *J. Med. Microbiol.* 1996; 44:320–324.

Zurenko, G. E., Gibson, J. K., Shinabarger, D. L., et al. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001; 1:470–476. (*Abordagem de fácil leitura que discute esse grupo de antibacterianos relativamente recentes*)

Resistência (ver também leitura complementar no [Cap. 50](#))

- Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J. The millennium bugs – the need for and development of new antibacterials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000; 16:51–59. (Uma boa abordagem que inclui descrição do desenvolvimento da “resistência” e resumo de potenciais novos fármacos)
- Bloom, B. R., Small, P. M. The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. *Lancet.* 1998; 338:677–678. (Comentário editorial)
- Coates, A. R., Halls, G., Hu, Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163:184–194. (Uma abordagem geral que estabelece os desafios que enfrentamos devido à resistência aos antibióticos. Também inclui pesquisa sobre novos desenvolvimentos. Fácil de ler e altamente recomendável)
- Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., Hay, A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010; 340:c2096. (Apresenta, em detalhes, a incidência da resistência em regimes simples de antibióticos. Verdadeiramente deprimente)
- Courvalin, P. Evasion of antibiotic action by bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37:855–869. (Apresenta desenvolvimentos na compreensão dos mecanismos de resistência genéticos e bioquímicos)
- Gold, H. S., Moellering, R. C. Antimicrobial drug resistance. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1.445–1.453. (Abordagem excelente e bem referenciada; apresenta os mecanismos de resistência de importantes microrganismos aos principais fármacos; traz quadros úteis sobre as estratégias preventivas e terapêuticas, selecionadas a partir da literatura disponível)
- Heym, B., Honoré, N., Truffot-Pernot, C., et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *Lancet.* 1994; 344:293–298.
- Iseman, M. D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:784–791.
- Livermore, D. M. Antibiotic resistance in staphylococci. *J. Antimicrob. Agents.* 2000; 16:S3–S10. (Uma visão geral dos problemas da resistência bacteriana)
- Michel, M., Gutman, L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet.* 1997; 349:1901–1906. (Excelente artigo: bons diagramas)
- Nicas, T. I., Zeckel, M. L., Braun, D. K. Beyond vancomycin: new therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance. *Trends Microbiol.* 1997; 5:240–249.
- Watson, R. Multidrug resistance responsible for half of deaths from healthcare associated infections in Europe. *BMJ.* 2008; 336:1.266–1.267.

Novas abordagens na descoberta de fármacos antibacterianos

(Esses artigos foram disponibilizados para aqueles que pretendem aprender mais sobre o trabalho em curso no desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos. Alguns são, por natureza, bastante técnicos)

- Bansal, A. K. Role of bioinformatics in the development of new antibacterial therapy. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008; 6:51–65.
- Escaich, S. Antivirulence as a new antibacterial approach for chemotherapy. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008; 12:400–408.
- Falconer, S. B., Brown, E. D. New screens and targets in antibacterial drug discovery. *Curr. Opin. Microbiol.* 2009; 12:497–504.

Jagusztyn-Krynicka, E. K., Wyszynska, A. The decline of antibiotic era – new approaches for antibacterial drug discovery. *Pol. J. Microbiol.* 2008; 57:91–98.

Limsuwan, S., Trip, E. N., Kouwen, T. R., et al. Rhodomyrtone: a new candidate as natural antibacterial drug from *Rhodomyrtus tomentosa*. *Phytomedicine.* 2009; 16:645–651.

Lister, P. D. The role of pharmacodynamic research in the assessment and development of new antibacterial drugs. *Biochem. Pharmacol.* 2006; 71:1.057–1.065.

Loferer, H. Mining bacterial genomes for antimicrobial targets. *Mol. Med. Today.* 2000; 6:470–474. (Artigo interessante que incide na forma como a melhor compreensão do genoma bacteriano pode levar a novos fármacos)

O'Neill, A. J. New antibacterial agents for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. *Expert. Opin. Invest. Drugs.* 2008; 17:297–302.

Sit, C. S., Vederas, J. C. Approaches to the discovery of new antibacterial agents based on bacteriocins. *Biochem. Cell Biol.* 2008; 86:116–123.

Recursos úteis na web

<www.who.int>. (Mais uma vez, o site da OMS é uma mina de informações sobre a demografia e o tratamento das doenças infecciosas. As seções sobre lepra e tuberculose são particularmente merecedoras de atenção. O site inclui fotografias, mapas e muita informação estatística, bem como dados sobre a resistência aos fármacos. Altamente recomendável)

²Domagk, erroneamente, acreditava que a capacidade de coloração dos corantes azoicos, como o prontosil, era responsável por sua ação antibacteriana. Utilizou o prontosil, um corante vermelho, para tratar uma grave infecção estreptocócica da filha mais nova. Esta sobreviveu, mas ficou com a pele manchada de vermelho para sempre.

³Embora a aplicação tópica de penicilina já tivesse sido realmente utilizada com sucesso, em cinco pacientes com infecções oculares, dez anos antes, por Paine (um pós-graduado do hospital St. Mary's que havia obtido de Fleming algum fungo produtor de penicilina).

⁴A metilina foi a primeira penicilina resistente às β -lactamases. Não é utilizada clinicamente porque foi associada à nefrite tubulointersticial, mas permanece registrada no acrônimo MRSA (em inglês, meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina).

⁵De fato, as penicilinas aplicadas topicamente no córtex são utilizadas para induzir convulsões em determinado tipo de epilepsia animal (Cap. 45).

⁶Quando a ciprofloxacina foi apresentada, farmacologistas clínicos e microbiologistas sugeriram, sensatamente, que deveria ser reservada a organismos resistentes a outros fármacos, de modo a evitar o aparecimento de resistência. No entanto, em 1989 já se estimava que era prescrita para 1 em cada 44 americanos, portanto o aviso veio tarde demais.

⁸A diferença entre lepra tuberculoide e lepra lepromatosa reside, aparentemente, no fato de as células T dos pacientes com lepra tuberculoide produzirem, de forma vigorosa, o interferon γ , o que permite que os macrófagos eliminem os micróbios intracelulares; enquanto no caso da lepra lepromatosa a resposta imunitária é dominada pela interleucina-4, que bloqueia a ação do interferon γ (Cap. 18).

⁹Os principais ofensores são, às vezes, denominados, de forma adequada, de “patógenos ESKAPE”. Esse acrônimo é formado pelas letras iniciais de *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumonia*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp.

Fármacos antivirais

Considerações gerais

Este capítulo aborda os fármacos utilizados para tratar infecções provocadas por vírus. Oferecemos algumas informações básicas sobre vírus: um esboço simples, suas estruturas, uma lista com as principais espécies patogênicas e um breve sumário do ciclo de vida de um vírus infeccioso. Continuamos com considerações sobre a interação vírus-hospedeiro: as defesas usadas pelo hospedeiro humano contra os vírus e as estratégias empregadas pelos vírus para fugir dessas medidas. Descreveremos, então, os vários tipos de fármacos antivirais, bem como seus mecanismos de ação, com referência particular ao tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Informações básicas sobre os vírus

Esboço da estrutura dos vírus

Os vírus são agentes infecciosos pequenos (usualmente na faixa de 20-30 nm), incapazes de se reproduzir fora das células de seu hospedeiro. A partícula viral de vida livre (p. ex., fora de seu hospedeiro) é denominada *vírion*, e consiste em segmentos de ácido nucleico (RNA ou DNA) encerrados em uma capa proteica composta de unidades estruturais simétricas repetitivas, denominadas *capsídeos* (Fig. 52.1). A capa viral, juntamente com o núcleo de ácido nucleico, recebe o nome de *nucleocapsídeo*. Alguns vírus possuem um envelope lipoproteico externo extra, que pode ser composto de glicoproteínas ou fosfolipídeos antigênicos virais adquiridos de seu hospedeiro, quando o nucleocapsídeo brota através das membranas da célula infectada. Certos vírus também contêm enzimas que iniciam sua replicação na célula do hospedeiro.

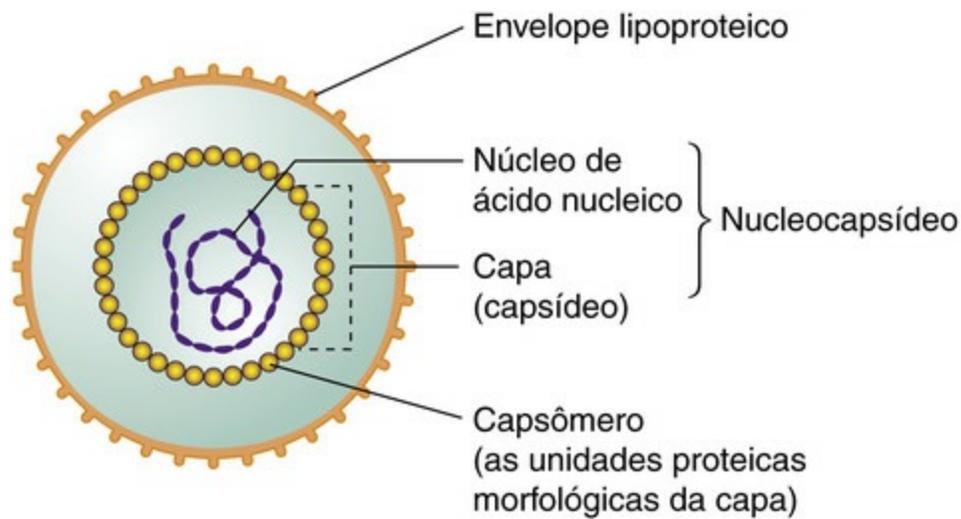


FIG. 52.1 Diagrama esquemático dos componentes de uma partícula viral ou vírion.

Os vírus são, em geral, caracterizados como *vírus de DNA* ou *vírus de RNA*, dependendo da natureza de seu conteúdo de ácido nucleico. Essas duas categorias amplas são convencionalmente divididas em seis subgrupos, que classificam os vírus de acordo com a presença de ácidos nucleicos de filamento simples ou duplo e a forma como funcionam durante a replicação.

Exemplos de vírus patogênicos

Os vírus podem infectar virtualmente todos os organismos vivos, e são causa comum de doença nos humanos. Alguns exemplos importantes são os seguintes:

- ▼ *Vírus de DNA*: poxvírus (varíola), herpesvírus (catapora, herpes-zóster, herpes labial, febre glandular), adenovírus (dor de garganta, conjuntivite) e papilomavírus (verrugas).
- *Vírus de RNA*: ortomixovírus (gripe), paramixovírus (sarampo, caxumba, infecções do trato respiratório), vírus da rubéola (rubéola), rabdovírus (raiva), picornavírus (resfriado, meningite, poliomielite), retrovírus (AIDS, leucemia de células T), arenavírus (meningite, febre Lassa), hepadnavírus (hepatite sérica) e arbovírus (várias doenças transmitidas por artrópodes, como, p. ex., encefalite e febre amarela).

Função e histórico dos vírus

Como os vírus não contam com um sistema metabólico próprio, precisam ligar-se à – e penetrar na – célula de um hospedeiro vivo (animal, planta ou bactéria) e sequestrar os processos metabólicos da própria vítima para se replicar. A primeira etapa desse processo é facilitada pelos locais de ligação polipeptídica no envelope ou *capsídeo*, interagindo com os receptores na célula do hospedeiro. Esses “receptores” são constituintes normais da membrana; por exemplo, receptores para citocinas, neurotransmissores ou hormônios, canais iônicos, glicoproteínas integrantes da membrana etc. Alguns exemplos estão listados na [Tabela 52.1](#).

Tabela 52.1

Algumas estruturas celulares do hospedeiro que podem funcionar como receptores para os vírus

Estrutura celular do hospedeiro ^a	Vírus
Glicoproteína dos linfócitos T-helper CD4	HIV (causando AIDS)
Receptor CCR5 para quimiocinas MCP-1 e RANTES	HIV (causando AIDS)
Receptor da quimiocina CXCR4 para a citocina SDF-1	HIV (causando AIDS)
Receptor de acetilcolina no músculo esquelético	Vírus da raiva
Receptor de linfócito B do complemento C3d	Vírus da febre glandular
Receptor de interleucina-2 do linfócito T	Vírus da leucemia de célula T
β -Adrenoceptores	Vírus da diarreia infantil
Moléculas MHC	Adenovírus (causando dores de garganta e conjuntivite) Vírus da leucemia de células T

MCP-1, proteína quimioatraente monocítica-1; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; RANTES, células T normais expressas e secretadas, reguladas na ativação; SDF-1, fator derivado da célula do estroma-1.

^aPara mais detalhes sobre complemento, interleucina-2, glicoproteína CD4 nos linfócitos T-helper, moléculas MHC etc., veja o [Capítulo 6](#).

Após a ligação, o complexo vírus-receptor entra na célula (frequentemente, por endocitose mediada por receptor), período durante o qual a capa do vírus pode ser removida pelas enzimas da célula do hospedeiro (em geral, de natureza lisossômica). Alguns vírus contornam essa rota. Uma vez na célula do hospedeiro, o ácido nucleico viral usa, então, o sistema da própria célula do hospedeiro para a síntese dos ácidos nucleicos e das proteínas, que são montados como novas partículas virais. A forma efetiva como isso ocorre difere entre os vírus de DNA e de RNA.

Replicação dos vírus de DNA

O DNA entra no núcleo da célula do hospedeiro, onde a transcrição em RNAm ocorre catalisada pela *RNA-polimerase* da célula do hospedeiro. Ocorre, então, a translação do RNAm em proteínas virais específicas. Algumas dessas proteínas são enzimas que sintetizam mais DNA viral, bem como proteínas estruturais que compõem a capa e o envelope virais. Após a montagem das proteínas da capa em torno do DNA viral, os *vírions* completos são liberados por brotamento ou depois da lise da célula do hospedeiro.

Replicação dos vírus de RNA

As enzimas dentro do vírion sintetizam seu RNAm a partir do modelo de RNA viral ou, algumas vezes, o RNA viral funciona como seu próprio RNAm. Isso é traduzido pela célula do hospedeiro em várias enzimas, incluindo a *RNA-polimerase* (que dirige a síntese de mais RNA viral), e também em proteínas estruturais do vírion. A montagem e a

liberação dos vírions ocorrem como explicado anteriormente. O núcleo da célula do hospedeiro não está usualmente envolvido na replicação dos vírus de RNA, embora alguns (p. ex., *ortomixovírus*) repliquem-se exclusivamente no interior do compartimento nuclear do hospedeiro.

Replicação nos retrovírus

O vírion nos *retrovírus*¹ contém a enzima *transcriptase reversa* (DNA-polimerase dependente do RNA viral), que faz uma cópia DNA do RNA viral. Essa cópia DNA é integrada ao genoma da célula do hospedeiro, sendo, então, denominada *provírus*. O provírus de DNA é transcrito tanto no novo genoma RNA viral quanto em RNAm para translação no hospedeiro das proteínas virais, e os vírus completos são liberados por brotamento. Muitos retrovírus podem replicar-se sem destruir a célula do hospedeiro.

A habilidade de vários vírus permanecerem adormecidos dentro do hospedeiro e serem replicados juntamente com seu genoma é responsável pela natureza periódica de algumas doenças virais, como, por exemplo, aquelas causadas pelos vírus *Herpes labialis* (herpes labial) ou *Varicella zoster* – outro tipo de herpesvírus (que causa varicela e herpes-zóster) que pode reincidir quando a replicação viral é reativada por algum fator (ou quando o sistema imunológico está, de alguma forma, comprometido). Alguns retrovírus RNA (p. ex., vírus *Rous sarcoma*) podem transformar células normais em células malignas (uma preocupação séria com a utilização de vetores retrovirais na terapia gênica, [Cap. 59](#)).

Interação vírus-hospedeiro

Defesas do hospedeiro contra os vírus

A primeira defesa consiste na função simples de barreira da pele intacta, por meio da qual a maioria dos vírus é incapaz de penetrar. No entanto, a pele lesada (p. ex., nos locais de ferimentos ou de picadas de inseto) e as membranas das mucosas são mais vulneráveis à agressão dos vírus. Caso o vírus entre no corpo, então o hospedeiro utilizará tanto a resposta imunológica inata quanto, subsequentemente, a resposta imunológica adaptativa ([Cap. 6](#)) para limitar a incursão. A célula infectada apresenta complexos peptídicos virais junto com moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em sua superfície. Esse complexo é reconhecido pelos linfócitos T, que, então, destroem a célula infectada ([Fig. 52.2](#)). Isso pode ser conseguido pela liberação de proteínas líticas (como *perforinas*, *granzimas*) ou por meio do acionamento da via apoptótica na célula infectada, pela ativação de seu receptor Fas (“receptor da morte”, [Cap. 5](#)). Esse último pode também ser indiretamente acionado, através da liberação de uma citocina, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O vírus pode escapar da detecção imunológica pelos linfócitos citotóxicos por meio da modificação da expressão do complexo peptídeo-MHC ([Cap. 6](#)), mas ainda é vítima das células *natural killer* (NK). Essa reação à ausência de moléculas MHC é chamada de estratégia “mamãe peru” (destruir tudo que não soe exatamente como um bebê peru;

Cap. 6). Alguns vírus também contam com um mecanismo para fugir das células NK.

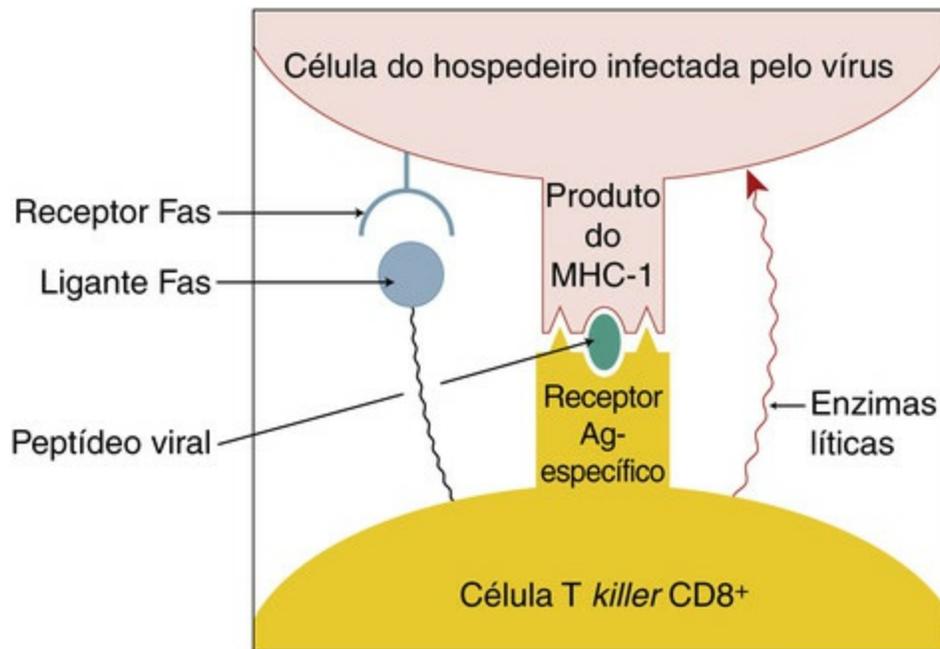


FIG. 52.2 Como uma célula T CD8⁺ destrói uma célula do hospedeiro infectada pelo vírus. A célula do hospedeiro infectada pelo vírus expressa um complexo de peptídeos virais em conjunto com um produto classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC-I) em sua superfície. Esse é reconhecido pela célula T CD8⁺, que, então, libera enzimas líticas na célula infectada pelo vírus e também expressa um ligante Fas. Isso aciona a apoptose na célula infectada pela estimulação de seu “receptor de morte” Fas.

No interior da própria célula, o *silenciador de gene* oferece um nível adicional de proteção (Schutze, 2004). Fragmentos curtos de duplo filamento de RNA, tais como aqueles que podem resultar das tentativas do vírus em recrutar o sistema de transcrição/translação do hospedeiro, fazem, na realidade, com que o gene que codifica o RNA seja “silenciado” – seja desligado, provavelmente pela fosforilação do DNA. Isso significa que o gene não é mais capaz de dirigir a síntese proteica viral adicional, interrompendo a replicação. Esse mecanismo pode ser explorado com propósitos experimentais em muitas áreas da biologia, e o RNAsi manufaturado (*RNA de interferência pequeno ou curto*) é uma técnica barata e útil para suprimir temporariamente a expressão de um gene de particular interesse. As tentativas para aperfeiçoar essa técnica com propósitos virulicidas (ou viricidas) obtiveram algum sucesso (Barik, 2004) e estão começando a encontrar seu caminho na terapêutica (Cap. 59).

Estratégias virais para enganar as defesas do hospedeiro

Os vírus desenvolveram uma variedade de estratégias para garantir o sucesso da infecção, algumas envolvendo o redirecionamento da resposta do hospedeiro como vantagem para o vírus (discutido por Tortorella *et al.*, 2000). Alguns exemplos são discutidos a seguir.

Subversão da resposta imunológica

Os vírus podem inibir a síntese ou ação das citocinas, como a interleucina-1, o TNF- α e as interferonas (IFNs) antivirais, que normalmente coordenam as respostas imunológicas inatas e adaptativas. Após a infecção, por exemplo, alguns poxvírus expressam proteínas que imitam os domínios de ligação dos ligantes extracelulares dos receptores de citocina. Esses *pseudorreceptores* ligam-se às citocinas, impedindo-as de atingir seus receptores naturais nas células do sistema imunológico e, assim, moderando a resposta imunológica normal contra as células infectadas por vírus. Outros vírus podem interferir na sinalização das citocinas, incluindo o citomegalovírus humano, o vírus Epstein-Barr, o herpesvírus e o adenovírus.

Evasão da detecção imunológica e do ataque pelas células *natural killer*

Uma vez dentro das células do hospedeiro, os vírus também podem escapar da detecção imunológica e evadir-se dos ataques letais dos linfócitos citotóxicos e das células NK de várias maneiras, como, por exemplo:

- *Interferência nos marcadores proteicos de superfície nas células infectadas, necessários ao reconhecimento e ao ataque das células assassinas.* Alguns vírus inibem a geração de peptídeos antigênicos e/ou a apresentação das moléculas peptídicas-MHC, que sinalizam que as células estão infectadas. Desse modo, os vírus permanecem indetectáveis. Exemplos de vírus que podem fazer isso são os adenovírus, vírus herpes simples, citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr e vírus influenza.
- *Interferência na via apoptótica.* Alguns vírus (p. ex., adenovírus, citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr) podem subverter essa via para garantir a própria sobrevivência.
- *Adoção da estratégia “bebê peru”.* Alguns vírus (p. ex., citomegalovírus) contornam a abordagem “mamãe peru” das células NK ao expressarem um homólogo de classe I do MHC (o equivalente ao piado de um filhote de peru), que é próximo o suficiente ao real para enganar as células NK.

É evidente que a seleção natural equipou os vírus patogênicos com muitas táticas eficazes para enganar as defesas do hospedeiro, e a respectiva compreensão detalhada provavelmente sugerirá novos tipos de tratamento antiviral. Felizmente, a corrida por armas biológicas não é apenas unilateral, e a evolução também equipou o hospedeiro com contramedidas sofisticadas. Na maioria dos casos, estas prevalecem, e muitas infecções virais, por fim, resolvem-se espontaneamente, exceto no caso de um hospedeiro imunocomprometido. A situação nem sempre apresenta final feliz; algumas infecções virais, como a febre de Lassa e a infecção pelo vírus Ebola, apresentam mortalidade elevada. Agora, discutiremos um exemplo adicional e grave: o vírus HIV. Isso é apropriado porque, embora a infecção se desenvolva mais lentamente do que (por exemplo) o vírus Ebola, o HIV exibe muitas características em comum com outras infecções virais, e a escalada vertical do problema global da AIDS colocou o HIV no topo da lista dos alvos antivirais.



Vírus

- Os vírus são pequenos agentes infecciosos que contêm ácido nucleico (RNA ou DNA) envolvidos por uma capa proteica.
- Não são células e, por não contarem com maquinaria metabólica própria, são parasitas intracelulares obrigatórios, utilizando os processos metabólicos da célula do hospedeiro que infectam para se replicar.
- Usualmente, os *vírus DNA* entram no núcleo da célula do hospedeiro e promovem a geração de novos vírus.
- Os *vírus RNA* dirigem a geração de novos vírus, em geral sem envolver o núcleo da célula do hospedeiro (o vírus influenza é uma exceção).
- Os *retrovírus RNA* (p. ex., HIV, vírus da leucemia de células T) contêm uma enzima, a transcriptase reversa, que faz uma cópia de DNA do RNA viral. Essa cópia de DNA é integrada ao genoma da célula do hospedeiro e promove a geração de novas partículas virais.

HIV e AIDS

O HIV é um retrovírus. Duas formas são conhecidas: o *HIV-1* é o microrganismo responsável pela AIDS humana; o microrganismo *HIV-2*, por sua vez, é similar ao vírus *HIV-1*, na medida em que também causa imunossupressão, porém é menos virulento. O *HIV-1* está distribuído por todo o mundo, enquanto o *HIV-2* está confinado a algumas partes da África.

▼ Graças ao aumento da disponibilização de terapêutica farmacológica efetiva, a situação global tem melhorado e o número de mortes relacionadas à AIDS está diminuindo. Mesmo assim, a Organização Mundial de Saúde (relatório de 2013) estimou que cerca de 34 milhões de pessoas viviam com AIDS, e que aproximadamente 1,7 milhão de pessoas por ano havia morrido dessa doença. A epidemia é avassaladoramente centrada na África Subsaariana, representando cerca de dois terços do número global de pessoas infectadas. Nessa região, a prevalência nos adultos é cerca de dez vezes maior do que na Europa. Para uma revisão da patogênese (e de vários outros aspectos) da AIDS, ver [Moss \(2013\)](#).

A interação do HIV com o sistema imunológico do hospedeiro é complexa e, embora envolva, principalmente, os linfócitos T citotóxicos (LTCs, células T CD8⁺) e os linfócitos T *helper* CD4⁺ (células CD4⁺), outras células imunológicas, como os macrófagos, as células dendríticas e as células NK, também desempenham seu papel. O hospedeiro produz anticorpos contra vários componentes do HIV, porém é a ação dos LTCs e das células CD4⁺ que inicialmente impede sua difusão.

Os **linfócitos T citotóxicos** destroem diretamente as células infectadas pelos vírus e

produzem e liberam citocinas antivirais (Fig. 52.2). O evento letal é a destruição da célula-alvo, porém a indução da apoptose, pela interação do ligante Fas (Cap. 5, Fig. 5.5) nos LTCs, com os receptores Fas na célula infectada pelo vírus, também pode ter seu papel. As células $CD4^+$ cumprem importante papel como células *helper*, e podem desempenhar papel direto (p. ex., destruição das células-alvo) no controle da replicação do HIV (Norris *et al.*, 2004). A perda progressiva dessas células é a característica que define a infecção pelo HIV (Fig. 52.4).

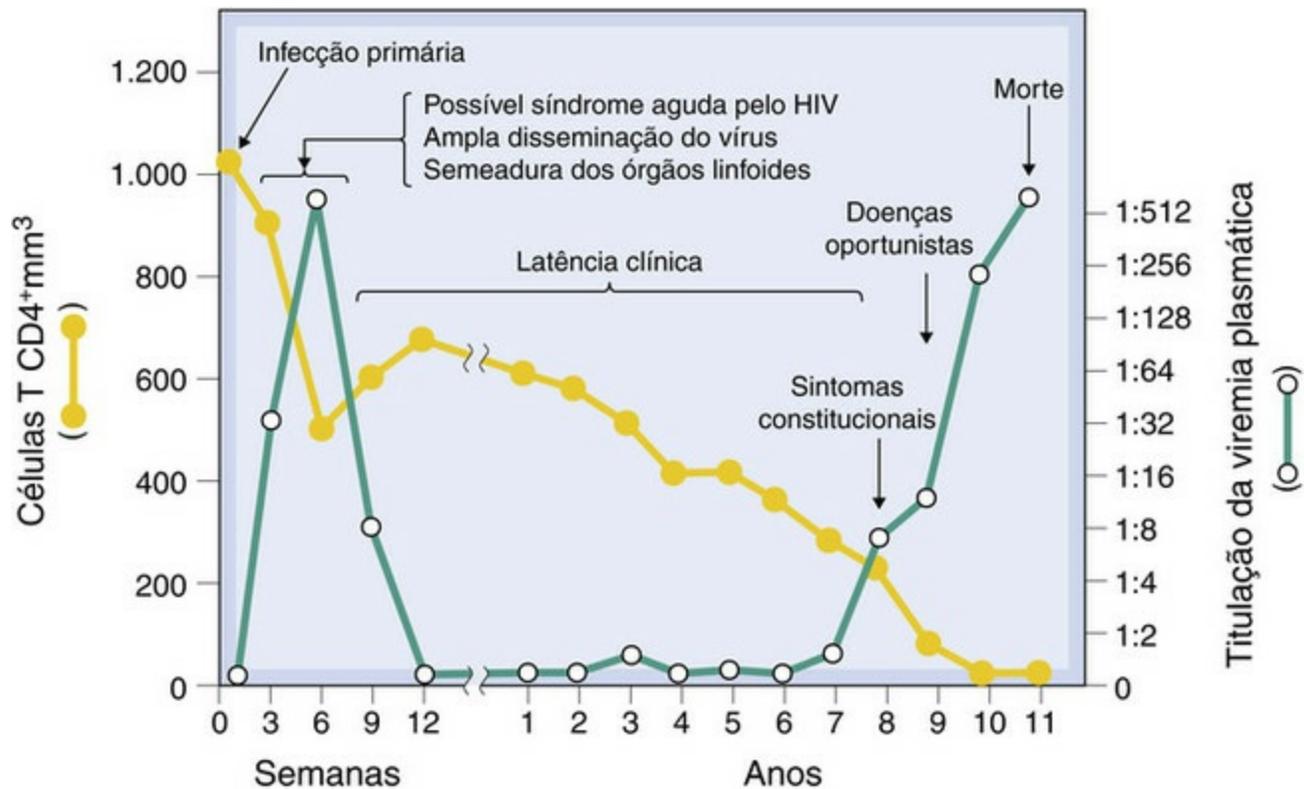


FIG. 52.4 Esboço esquemático da evolução da infecção pelo HIV.

A titulação da célula T $CD4^+$ é frequentemente expressa como células/mm³. (Adaptado de Pantaleo *et al.*, 1993.)

O estímulo para que as células T simples se tornem LTCs na fase de indução envolve a interação do complexo receptor das células T com o peptídeo antigênico do HIV em associação com as moléculas de classe I do MHC na superfície das células apresentadoras do antígeno (APCs; Cap. 6, Figs. 6.3 e 6.4). O estímulo também requer a presença e a participação das células $CD4^+$. Considera-se que ambos os tipos de células precisam reconhecer o antígeno na superfície da mesma APC (Fig. 6.3).

Os LTCs assim gerados mostram-se efetivos nos estágios iniciais da infecção, porém não são capazes de impedir a progressão da doença. Acredita-se que isso ocorra porque se tornam “exaustos” e incapazes de manter sua função protetora. Diferentes mecanismos podem estar envolvidos nesse processo (Jansen *et al.*, 2004, e Barber *et al.*, 2006).

▼ O vírion do HIV, engenhosamente, liga-se a proteínas na superfície da célula do hospedeiro para entrar nas células. Os alvos principais são as CD4 (um marcador

glicoproteico de um grupo particular de linfócitos T *helper*) e o CCR5 (um correceptor para algumas quimiocinas, incluindo a proteína quimioatrativa monocítica-1 e RANTES; [Cap. 6](#)). As células CD4⁺ normalmente orquestram a resposta imunológica aos vírus, porém, ao entrar nessas células e usá-las como fábricas de vírions, o HIV virtualmente desfigura essa parte da resposta imunológica. A [Figura 52.3](#) mostra um vírion HIV infectando uma célula T CD4⁺. Essas células ativadas e infectadas no tecido linfoide formam a principal fonte de produção de HIV nos indivíduos infectados por HIV; os macrófagos infectados são outra fonte.

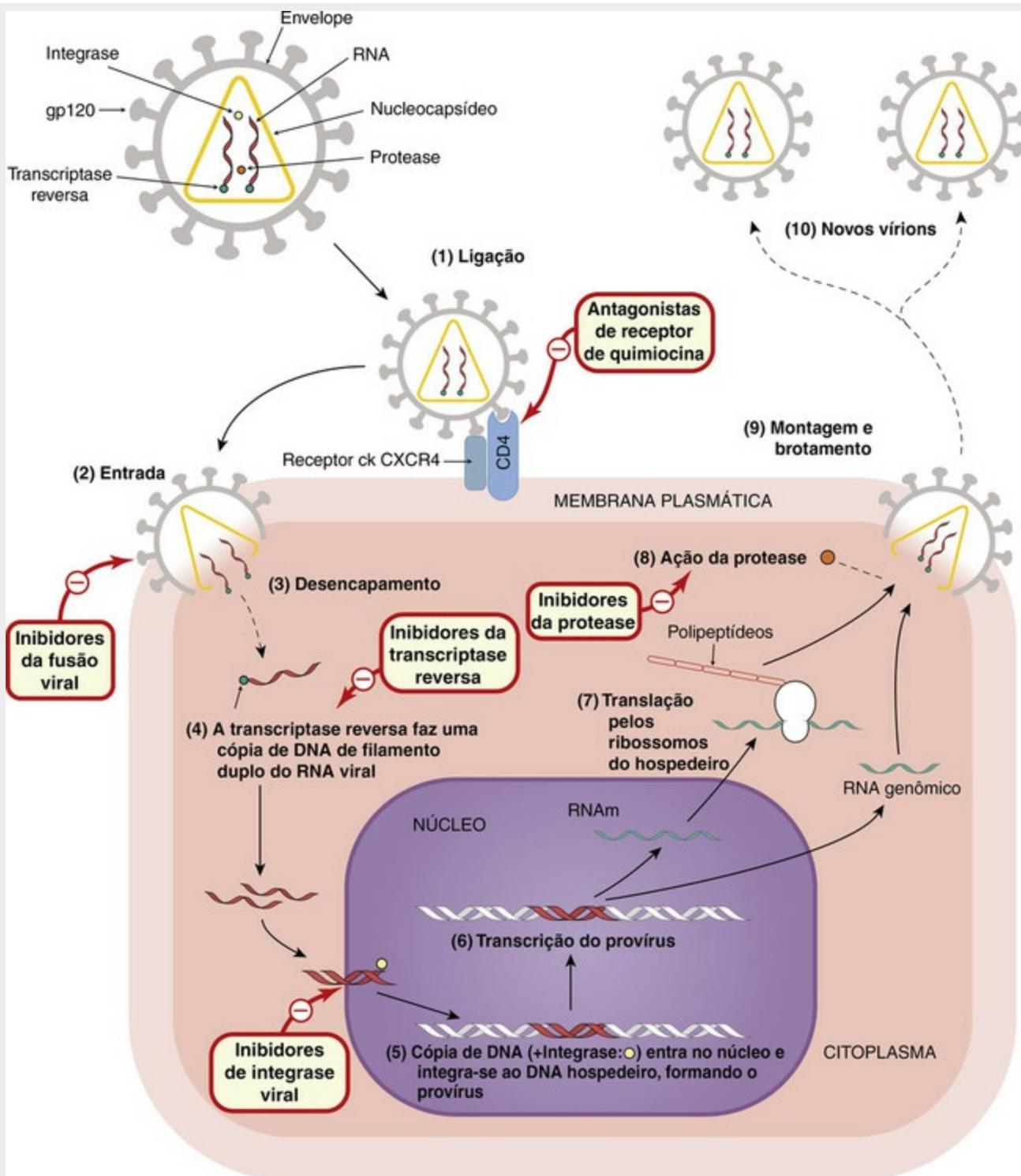


FIG. 52.3 Diagrama esquemático de infecção de uma célula T CD4⁺ por um vírion HIV, com os locais de ação das duas principais classes de fármacos anti-HIV. São mostradas as dez etapas da infecção pelo HIV, desde a ligação com a célula até a liberação de novos vírions. O vírus usa o correceptor CD4 e o receptor de quimiocina (ck) CCR5/CXCR4 como locais de ligação para facilitar a entrada na célula, onde se incorpora ao DNA do hospedeiro (etapas 1-5). Quando a transcrição ocorre (etapa 6), a própria célula T é ativada e o fator nuclear de transcrição κ B inicia a transcrição tanto do DNA da célula do hospedeiro quanto do DNA do provírus. Uma protease viral cliva os polipeptídeos virais nascentes (etapas 7 e 8) nas proteínas e enzimas estruturais (integrase, transcriptase reversa, protease) para o novo vírion. Os novos vírions são montados e liberados das células, iniciando uma nova fase da infecção (etapas 9 e 10). Os locais de ação dos fármacos anti-HIV atualmente usados estão assinalados.

No que se refere ao CCR5, a evidência obtida em indivíduos expostos que, de alguma forma, não se infectam indica que essa proteína de superfície desempenha papel

crucial na patogênese do HIV. Os compostos que inibem a entrada de HIV nas células pelo bloqueio do CCR5 já estão disponíveis.

Quando a vigilância imunológica entra em colapso, surgem outras cepas de HIV que reconhecem outras moléculas de superfície da célula do hospedeiro, tais como CD4 e CXCR4. Uma glicoproteína de superfície, a gp120, no envelope de HIV liga-se à CD4 e também ao correceptor de quimiocina da célula T CXCR4. Outra glicoproteína viral, a gp41, causa, então, a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula (Fig. 52.3).

Uma vez dentro da célula, o HIV é integrado ao DNA do hospedeiro (a forma provírus), passando por transcrição e gerando novos vírions quando a célula é ativada (Fig. 52.3). Em um indivíduo não tratado, o impressionante número de 10^{10} de novas partículas virais pode ser produzido a cada dia. O HIV intracelular pode permanecer silencioso (latente) por longo período.

A replicação viral é altamente propensa a erros. Muitas mutações ocorrem diariamente em cada local do genoma do HIV, assim o HIV logo escapa do reconhecimento pelos linfócitos citotóxicos originais. Embora outros linfócitos citotóxicos surjam e reconheçam a(s) proteína(s) viral(ais) alterada(s), as mutações adicionais, por sua vez, permitem o escape da vigilância dessas células também. Sugere-se que sequências após sequências de linfócitos citotóxicos atuem contra os novos mutantes à medida que vão surgindo, esgotando, gradualmente, o repertório de células T, já seriamente comprometido pela perda das células T CD4⁺ *helper*, até que, finalmente, o sistema imunológico falha por completo.

Há considerável variabilidade na progressão da doença, mas a evolução clínica usual da infecção por HIV não tratada é mostrada na Figura 52.4. A doença aguda inicial semelhante à gripe está associada ao aumento progressivo do número de partículas virais no sangue, com sua disseminação generalizada através dos tecidos e com a semeadura no tecido linfoide pelas partículas do vírion. Dentro de poucas semanas, a *viremia* é reduzida pela ação dos linfócitos citotóxicos, como já especificado.

A doença inicial aguda é seguida de um período livre de sintomas, durante o qual há redução na viremia acompanhada de replicação viral silenciosa nos linfonodos, associada à alteração na arquitetura do linfonodo e à perda de linfócitos CD4⁺ e de células dendríticas. A latência clínica (com uma duração média de dez anos) termina quando a resposta imunológica finalmente falha, e os sinais e os sintomas da AIDS aparecem – infecções oportunistas (p. ex., pneumonia ou tuberculose por *Pneumocystis*), doença neurológica (p. ex., confusão, paralisia, demência), depressão da medula óssea e cânceres. As infecções gastrointestinais crônicas contribuem para a perda acentuada de peso. Lesões cardiovasculares e renais também podem ocorrer. Em um paciente não tratado, a morte usualmente ocorre em dois anos. O advento de esquemas farmacológicos eficazes melhorou muito o prognóstico nos países que estão aptos a aplicá-los e, agora, a doença tratada é compatível com uma expectativa de vida normal.

Há evidência de que fatores genéticos desempenhem importante papel na determinação da suscetibilidade – ou da resistência – ao HIV (Flores-Villanueva *et al.*,

Fármacos antivirais

Como os vírus sequestram muitos dos processos metabólicos da própria célula do hospedeiro, é difícil encontrar fármacos que sejam seletivos para o patógeno. Todavia, há algumas enzimas que são específicas do vírus, e estas se tornaram alvos úteis para os fármacos. Atualmente, a maioria dos agentes antivirais disponíveis é efetiva apenas enquanto o vírus está se replicando. Como as fases iniciais da infecção viral são usualmente assintomáticas, o tratamento é frequentemente retardado até que a doença esteja bem estabelecida. Como é habitual nas doenças infecciosas, 1 grama de prevenção vale 1 quilo de cura.

Os fármacos antivirais – muitos agora já disponíveis – podem ser convenientemente agrupados de acordo com seu mecanismo de ação e efeitos adversos. A [Tabela 52.2](#) mostra os fármacos antivirais mais comuns, classificados desse modo, juntamente com algumas das doenças em cujo tratamento são empregados e os efeitos adversos mais comuns.

Tabela 52.2

Fármacos antivirais

Tipo	Fármaco	Indicação terapêutica comum	Principais efeitos adversos
Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa	Abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zidovudina	Principalmente HIV, em geral em combinação com outros antirretrovirais	Múltiplos efeitos, incluindo: alterações GI; sobre o SNC e efeitos relacionados; musculatura esquelética e efeitos dermatológicos; alterações sanguíneas; efeitos metabólicos, incluindo pancreatite, lesão hepática, acidose láctica e lipodistrofia
	Adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, tenofovir	Hepatite B	
Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa	Efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina	HIV, geralmente em combinação com outros antirretrovirais	Múltiplos efeitos, incluindo: efeitos dermatológicos; alterações GI; sobre o SNC e efeitos relacionados; musculatura esquelética e efeitos hematológicos; efeitos metabólicos, incluindo pancreatite, lesão hepática, acidose láctica e lipodistrofia. O efavirenz é teratogênico
Inibidores de protease	Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, timpranavir	HIV, geralmente em combinação com outros antirretrovirais	Múltiplos efeitos, incluindo: alterações GI; sobre o SNC e efeitos relacionados; musculatura esquelética e efeitos dermatológicos; alterações sanguíneas; efeitos metabólicos, incluindo pancreatite, lesão hepática e lipodistrofia

	Boceprevir, telaprevir	Hepatite C	
Inibidores da DNA-polimerase viral	Cidofovir, foscarnete, ganciclovir, valganciclovir	Citomegalovírus	Nefrotoxicidade, alterações sanguíneas, problemas oculares
	Aciclovir, fanciclovir, idoxuridina, penciclovir, valaciclovir	Herpes	Principalmente alterações GI e dermatológicas
Inibidor da fusão do HIV às células hospedeiras	Enfurvitida	HIV, geralmente em combinação com outros antirretrovirais	Efeitos sobre o SNC, metabolismo e GI
Inibidores da desmontagem do revestimento viral e inibidores da neuraminidase	Amantadina	Influenza A	Alterações GI, efeitos sobre o SNC
	Oseltamivir	Influenza A e B	Alterações GI, cefaleia
	Zanamivir		Broncoespasmo (raro)
Inibidor de integrase	Raltegravir	HIV (refratário a outros tratamentos)	Principalmente alterações GI e metabólicas
Antagonista de receptor de quimiocina (CCR5)	Maviroque	HIV (dependente de CCR5)	Principalmente alterações GI e sobre o SNC
Biofármacos e imunomoduladores	Interferona- α , interferona- α peguilada	Hepatite B e C	Sintomas de gripe, anorexia e fadiga
	Ribavirina, palivizumabe	Vírus sincicial respiratório	Febre, alguns efeitos GI
	Inosina pranobex	Herpes	Hiperuricemia, efeitos GI

SNC, sistema nervoso central; GI, gastrointestinal.

Inibidores da transcriptase reversa

A maioria são *análogos de nucleosídeos*, exemplificados pela **zidovudina**, todos fosforilados por enzimas da célula do hospedeiro para originar o derivado 5'-trifosfato. Na replicação retroviral, essa porção compete com os substratos trifosfatados da célula do hospedeiro pela síntese do DNA proviral pela transcriptase reversa viral (DNA-polimerase dependente do RNA viral). Eventualmente, a incorporação da porção de 5'-trifosfato na cadeia do DNA viral em crescimento resulta no término da cadeia. A α -DNA-polimerase dos mamíferos é relativamente resistente a esse efeito. Contudo, a γ -DNA-polimerase na mitocôndria da célula do hospedeiro é mais sensível, e essa pode ser a base de alguns efeitos adversos. A principal utilidade desses fármacos é o tratamento do HIV, porém vários também oferecem atividade útil contra outros vírus (p. ex., hepatite B, que, embora não seja um retrovírus, utiliza uma transcriptase reversa para sua replicação).

A **zidovudina** (ou **azidotimidina** [AZT]) foi o primeiro fármaco introduzido para o tratamento de infecções por HIV e, ainda hoje, é importante. Ela pode prolongar a vida dos indivíduos infectados com HIV e diminuir a demência associada a essa doença. Administrada durante a gravidez e no trabalho de parto e, depois, ao bebê recém-nascido, pode reduzir a transmissão mãe-bebê em mais de 20% dos casos. Em geral, a zidovudina é administrada oralmente, duas a três vezes ao dia, mas também pode ser administrada por infusão intravenosa. Sua meia-vida é de uma hora, mas a meia-vida intracelular do trifosfato ativo é de três horas. A concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é de 65% do nível plasmático. A maior parte do fármaco é metabolizada em glicuronídeo inativo no fígado, sendo apenas 20% da forma ativa eliminada na urina.

Em razão de sua rápida mutação, o vírus é um alvo constantemente em movimento e a resistência se desenvolve com o uso por longo prazo de zidovudina, particularmente na doença em estágio final. Além disso, as cepas resistentes podem ser transferidas entre indivíduos. Outros fatores subordinados à perda de eficácia do fármaco são a diminuição da ativação da zidovudina para o trifosfato e o aumento da carga viral enquanto a redução da resposta imunológica do hospedeiro diminui.

Os efeitos adversos incluem alterações gastrointestinais (p. ex., náuseas, êmese, dor abdominal), alterações sanguíneas (algumas vezes, anemia ou neutropenia) e efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) (p. ex., insônia, tontura, cefaleia), assim como o risco de acidose lática em alguns pacientes. Todos esses efeitos são compartilhados por esse grupo inteiro de fármacos, em maior ou menor amplitude.

Atualmente, outros fármacos antivirais desse grupo já estão aprovados, incluindo **abacavir**, **adefovir dipivoxil**, **didanosina**, **entricitabina**, **entecavir**, **lamivudina**, **estavudina**, **telbivudina** e **tenofovir**.

Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa

Os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa são compostos quimicamente diversos, que se ligam à enzima transcriptase reversa nas proximidades do local catalítico, inativando-a. A maioria dos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa são também indutores, substratos ou inibidores, em graus variados, das enzimas hepáticas do grupo citocromo P450 ([Cap. 9](#)). Atualmente, os fármacos disponíveis incluem **efavirenz** e **nevirapina**, além de compostos relacionados, como **etravirina** e **rilpivarina**.

O **efavirenz** é administrado oralmente, uma vez ao dia, em razão da sua meia-vida plasmática (~50 h). Está 99% ligado à albumina plasmática, e sua concentração no LCR é de ~1% da plasmática. Entretanto, seus principais efeitos adversos são insônia, pesadelos e, algumas vezes, sintomas psicóticos. É teratogênico.

A **nevirapina** tem boa biodisponibilidade oral e penetra no LCR. É metabolizada no fígado, e o metabólito é eliminado na urina. A nevirapina pode evitar a transmissão mãe-bebê de HIV.

Os efeitos adversos comuns a ambos os fármacos incluem exantema (comum), assim

como uma gama de outros sintomas ([Tabela 52.2](#)).

Inibidores da protease

Nas infecções por HIV e em muitas outras infecções virais, o RNAm transcrito a partir do provírus é traduzido em duas *poliproteínas* bioquimicamente inertes. Uma protease específica do vírus, então, converte as poliproteínas em várias proteínas estruturais e funcionais pela clivagem nas posições apropriadas ([Fig. 52.3](#)). Como essa protease não ocorre no hospedeiro, é alvo útil à intervenção quimioterápica. Os inibidores da protease específica do HIV ligam-se ao local onde a clivagem ocorre, e seu uso, em combinação com os inibidores da transcriptase reversa, transformou o tratamento da AIDS. Exemplos atuais de inibidores da protease são mostrados na [Tabela 52.2](#).

O **ritonavir**, um exemplo típico, liga-se às – e, portanto, as inativa – proteases do HIV-1 ou HIV-2. Em geral, é empregado em combinação com outro inibidor de protease (p. ex., **lopinavir**), pois, dessa forma, potencializa sua ação. O ritonavir é administrado oralmente, em geral duas vezes ao dia. É comum começar com dosagem baixa e aumentá-la gradualmente até a dosagem máxima em período de poucos dias.

A meia-vida plasmática do ritonavir varia entre três a cinco horas, porém a absorção oral pode ser retardada na presença de alimentos. O fármaco é eliminado principalmente (> 80%) nas fezes, mas 10% são eliminados na urina. O principal metabólito corresponde a aproximadamente um terço de todo o fármaco eliminado.

Os *efeitos adversos* compartilhados pelos integrantes desse grupo incluem alterações gastrointestinais (p. ex., náusea, êmese, dor abdominal), alterações sanguíneas (às vezes anemia ou neutropenia) e efeitos sobre o SNC (p. ex., insônia, tontura, cefaleia), assim como risco de hiperglicemia.

As *interações farmacológicas* são numerosas, clinicamente importantes e imprevisíveis. Tal como ocorre com outros fármacos antirretrovirais, é essencial pesquisar possíveis interações antes de prescrever qualquer outro medicamento a pacientes que estejam recebendo tratamento antirretroviral.

Inibidores da dna-polimerase

Aciclovir

O desenvolvimento do fármaco-referência **aciclovir** iniciou a era da terapêutica antiviral efetiva seletiva. Típico dos fármacos desse grupo, trata-se de um derivado da guanosina, convertido em monofosfato pela timidina quinase viral, enzima muito mais efetiva em realizar a fosforilação do que as enzimas da célula hospedeira; desse modo, é ativado apenas nas células infectadas. As quinases da célula do hospedeiro convertem, então, o monofosfato em trifosfato, a forma ativa que inibe a DNA-polimerase viral, interrompendo a cadeia nucleotídica. É trinta vezes mais potente contra a enzima do herpesvírus do que contra a enzima do hospedeiro. O trifosfato de aciclovir é inativado dentro das células do hospedeiro, presumivelmente pelas fosfatases celulares. Foi

relatada a resistência causada pelas modificações nos genes virais que codificam a timidina quinase ou a DNA-polimerase, e os vírus herpes simples resistentes ao aciclovir têm sido a causa de pneumonia, encefalite e infecções mucocutâneas em pacientes imunocomprometidos.

O aciclovir pode ser administrado oral, intravenosa ou topicamente. Quando é administrado por via oral, somente 20% da dose é absorvida. O fármaco é amplamente distribuído, atingindo concentrações efetivas no LCR. É eliminado pelos rins, em parte por filtração glomerular e em parte por secreção tubular.

Os *efeitos adversos* são mínimos. A inflamação local pode ocorrer durante a injeção intravenosa se houver extravasamento da solução. A disfunção renal tem sido relatada quando o aciclovir é administrado na forma intravenosa; a infusão lenta reduz o risco. Podem ocorrer náusea e cefaleia e, raramente, encefalopatia.

Atualmente, existem muitos outros fármacos com ação semelhante ao do aciclovir ([Tabela 52.2](#)). O **foscarnet** atinge o mesmo efeito através de um mecanismo ligeiramente diferente.



Uso clínico de fármacos para os herpesvírus (p. ex., aciclovir, fanciclovir, valaciclovir)

- Infecções por *varicela-zóster* (catapora, herpes-zóster):
 - via oral, nos pacientes imunocompetentes;
 - via intravenosa, nos pacientes imunocomprometidos.
- Infecções pelo *herpes simples* (*herpes genital*, *herpes mucocutâneo* e *encefalite herpética*).
- Profilaticamente:
 - em pacientes que serão tratados com fármacos imunossupressores ou radioterapia e que correm risco de infecção pelo herpesvírus devido à reativação do vírus latente;
 - em indivíduos que sofrem de recorrências frequentes de infecção genital pelos vírus herpes simples.

Inibidores de neuraminidase e inibidores de desmontagem do capsídeo viral

A neuraminidase viral é uma das três proteínas transmembrana codificadas pelo genoma do vírus influenza. A infecção por esses vírus RNA começa com a ligação da hemaglutinina viral aos resíduos do ácido neuramínico (siálico) nas células do hospedeiro. A partícula viral, então, entra na célula por endocitose. O endossomo é acidificado após o influxo de H^+ através de outra proteína viral, o *canal iônico M2*. Isso facilita a desmontagem da estrutura viral, permitindo que o RNA entre no núcleo do hospedeiro, iniciando, assim, a etapa de replicação viral. Os vírions recém-replicados

escapam da célula do hospedeiro por brotamento através da membrana celular. Isso é promovido pela neuraminidase viral através da ruptura das ligações entre a capa de partículas e o ácido siálico do hospedeiro. A neuraminidase viral faz isso pela alteração das ligações entre a capa viral e o ácido siálico do hospedeiro.

Os inibidores de neuraminidase **zanamivir** e **oseltamivir** são ativos contra os vírus influenza A e B, e estão licenciados para uso nos estágios iniciais da infecção, ou quando o uso da vacina é impossível. O zanamivir está disponível como pó para inalação, e o oseltamivir, como preparação oral. Embora o oseltamivir seja “armazenado” pelos governos quando há previsão de pandemias de gripe (p. ex., gripe “suína” [H1N1]), os ensaios clínicos sugerem que sua eficácia em reduzir a severidade da doença é muito limitada.

Os *efeitos adversos* de ambos incluem sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia), porém esses são menos frequentes e graves na preparação para inalação.

A **amantadina**,² fármaco bastante antigo (1966) e raramente recomendado na atualidade, bloqueia, de modo efetivo, os canais iônicos M2, inibindo, assim, a reorganização viral. Trata-se de uma substância ativa sobre o vírus influenza A (um vírus de RNA), porém não exerce ação sobre o vírus influenza B. Administrada oralmente, a amantadina é bem absorvida, atinge níveis elevados nas secreções (p. ex., saliva) e a maior parte é eliminada sem alteração pelos rins. É possível sua administração na forma aerossol.

Os *efeitos adversos* são relativamente infrequentes, ocorrendo em 5-10% dos pacientes, e não são graves. Tonturas, insônia e fala arrastada são os mais comuns.

Fármacos que atuam através de outros mecanismos

A **enfurvirtida** inibe a fusão do HIV com a célula hospedeira. Em geral, o fármaco é administrado através de injeção subcutânea, em combinação com outros, para o tratamento de infecções causadas pelo HIV quando a resistência se torna um problema ou quando o paciente se mostra intolerante a algum outro fármaco antirretroviral.

Os *efeitos adversos* incluem sintomas semelhantes aos da gripe, efeitos centrais como cefaleia, tontura, alterações de humor, efeitos gastrointestinais e, algumas vezes, reações de hipersensibilidade.

O **ratelgravir** atua inibindo a integrase do HIV, a enzima que integra o DNA viral ao genoma do hospedeiro durante a formação do provírus. É empregado no tratamento de infecções causadas por HIV, como parte da terapia combinada, e costuma ser reservado aos casos cujo vírus se mostra resistente a outros agentes antirretrovirais.

Maraviroque

O CCR5, juntamente com o CXCR4, são receptores para quimiocinas na superfície das células que têm sido explorados por algumas espécies de HIV para ganhar acesso às células. Nos pacientes que albergam espécies “R5”, é possível utilizar o antagonista do receptor de quimiocina **maraviroc**, em combinação com fármacos antirretrovirais mais

convencionais. Maraviroc – um novo conceito da terapêutica do HIV (Dhami *et al.*, 2009) – é o único fármaco de seu tipo atualmente disponível. Atualmente, sua utilização, em combinação com outros fármacos antirretrovirais, está restrita às infecções HIV com tropismo para o CCR5, nos pacientes previamente tratados com outros antirretrovirais.

Fármacos antivirais biofarmacológicos

Os biofármacos que foram usados na luta contra as infecções virais incluem as preparações com imunoglobulina, IFNs e anticorpos monoclonais.

Imunoglobulina

As imunoglobulinas contêm anticorpos contra vários vírus presentes na população. Os anticorpos são direcionados contra o envelope viral e podem “neutralizar” alguns vírus, evitando sua ligação com as células do hospedeiro. Se usadas no início dos sinais e sintomas, podem atenuar ou evitar sarampo, hepatite infecciosa, rubéola, raiva ou poliomielite. A globulina *hiperimune*, específica sobre alguns vírus, é usada nos casos de hepatite B, varicela-zóster e raiva.

Palivisumabe

Relacionado em termos de seu mecanismo de ação com as imunoglobulinas, está o **palivisumabe**, anticorpo monoclonal (Caps. 18 e 59) direcionado contra uma glicoproteína na superfície do vírus sincicial respiratório. É administrado na forma de injeção intramuscular, sob a supervisão de um especialista, em crianças que apresentam alto risco, a fim de prevenir a infecção por esse organismo.

Interferonas

As interferonas são uma família de proteínas indutíveis sintetizadas pelas células dos mamíferos e já comercialmente produzidas por meio da adoção da tecnologia do DNA recombinante. Há pelo menos três tipos, α , β e γ , constituindo uma família de hormônios envolvidos no crescimento e na regulação celular, com modulação das respostas imunológicas. A IFN- γ , denominada *interferona imunológica*, é produzida principalmente pelos linfócitos T, como parte da resposta imunológica contra antígenos virais e não virais, esses últimos incluindo as bactérias e seus metabólitos, riquetsias, protozoários, polissacarídeos fúngicos e uma variedade de substâncias químicas poliméricas, além de outras citocinas. As IFN- α e IFN- β são produzidas pelos linfócitos B e T, pelos macrófagos e pelos fibroblastos em resposta à presença de vírus e de citocinas. As ações gerais das IFNs estão descritas, de forma sucinta, no [Capítulo 18](#).

As IFNs ligam-se a receptores gangliosídicos específicos nas membranas celulares do hospedeiro. Induzem, nos ribossomos das células do hospedeiro, a produção de enzimas que inibem a translação do RNAm nas proteínas virais, interrompendo, assim, a replicação viral. Têm amplo espectro de ação e inibem a replicação da maior parte dos vírus *in vitro*. Administradas na forma intravenosa, as IFNs têm meia-vida de duas a quatro horas. Não cruzam a barreira hematoencefálica.

A **interferona- α -2a** é empregada no tratamento das infecções por hepatite B e nos sarcomas de Kaposi relacionados à AIDS; a **IFN- α -2b** é usada na hepatite C (uma infecção viral crônica que pode progredir insidiosamente em pessoas aparentemente saudáveis, levando a doença hepática em fase terminal ou câncer hepático). Há relatos de que as IFNs podem evitar a reativação dos vírus herpes simples após a secção da raiz do trigêmeo em animais e também a disseminação do herpes-zóster em pacientes portadores de câncer. As preparações de IFNs conjugadas com polietilenoglicol (IFNs pegilados) têm um tempo de vida mais prolongado na circulação.

Os *efeitos adversos* são comuns e assemelham-se aos sintomas da gripe (que são mediados pela liberação de citocinas), incluindo febre, lassidão, cefaleia e mialgia. As injeções repetidas provocam mal-estar crônico. Também podem ocorrer depressão da medula óssea, erupções cutâneas, alopecia e alterações nas funções cardiovascular, tireoidiana e hepática.

Outros agentes

Os imunomoduladores são fármacos que atuam pela moderação da resposta imunológica aos vírus ou adotam um mecanismo imunológico para transformar um vírus, ou outro microrganismo, em alvo. A **inosina pranobex** pode interferir na síntese de ácido nucleico viral, mas também apresenta ação imunopotencializadora no hospedeiro. Algumas vezes, é usada para tratar as infecções herpéticas nos tecidos mucosos ou na pele.

A **tribavirina (ribavirina)** é um nucleosídeo sintético, com estrutura semelhante à da guanosina. Acredita-se que atue alterando os reservatórios dos nucleotídeos virais ou interferindo na síntese do RNAm viral. Enquanto inibe ampla gama de vírus de DNA e RNA, incluindo muitos que afetam as vias aéreas inferiores, tem sido usada principalmente na forma de aerossol ou comprimido para tratar as infecções pelo *vírus sincicial respiratório* (paramixovírus de RNA). Também mostrou-se efetiva na hepatite C e na febre de Lassa, uma infecção extremamente grave causada por *arenavírus*. Quando prontamente administrada às vítimas dessa doença, demonstrou reduzir as taxas de mortalidade (habitualmente, na faixa de 76%) em aproximadamente oito vezes.



Fármacos antivirais

A maioria dos fármacos antivirais localiza-se nos seguintes grupos:

- *Análogos dos nucleosídeos* que inibem a enzima transcriptase reversa viral, impedindo a replicação (p. ex., **lamivudina**, **zidovudina**).
- *Análogos não nucleosídicos* que possuem o mesmo efeito (p. ex., **efavirenz**).
- *Inibidores de proteases* que impedem o processamento da proteína viral (p. ex., **saquinavir**, **indinavir**).
- *Inibidores da DNA-polimerase viral* que impedem a replicação (p. ex., **aciclovir**, **fanciclovir**).
- *Inibidores da desmontagem da cápsula viral* (p. ex., **amantadina**).

- *Inibidores da neuraminidase* que impedem que o vírus escape das células infectadas (p. ex., **oseltamivir**).
- *Inibidores da integrase do HIV* que impedem a incorporação do DNA viral ao genoma do hospedeiro (**ratelgravir**).
- *Inibidores da entrada viral* que bloqueiam o uso de receptores presentes na superfície da célula hospedeira que poderiam ser utilizados como pontos de entrada pelos vírus (**maviroque**).
- *Imunomoduladores* que reforçam as defesas do hospedeiro (p. ex., interferonas e **inosina pranobex**).
- *Imunoglobulina e preparações relacionadas* que contêm os anticorpos que neutralizam vários vírus.

Tratamento combinado para o HIV

Duas classes principais de antivirais são usadas para tratar o HIV: os inibidores da transcriptase reversa e os inibidores de protease. Como possuem diferentes mecanismos de ação (Fig. 52.3), podem efetivamente ser empregados em combinações, e essa técnica melhorou, de modo acentuado, o prognóstico da doença. O tratamento combinado é conhecido como HAART (do inglês *highly active antiretroviral therapy*, tratamento antirretroviral altamente ativo). Uma combinação de HAART típica de três a quatro fármacos envolve dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa com um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa ou com um ou dois inibidores de protease.

Ao se adotar um protocolo de HAART, a replicação do HIV é inibida, a presença no plasma do RNA do HIV é reduzida a níveis não detectáveis e a sobrevida do paciente é significativamente prolongada. No entanto, o esquema é complexo e apresenta muitos efeitos adversos. A aderência é difícil e é necessário o tratamento por toda a vida. O vírus não é erradicado, porém permanece latente no genoma do hospedeiro das células T de memória, pronto para ser reativado se o tratamento for interrompido.

Podem ocorrer interações adversas entre os fármacos componentes das combinações de HAART, com eventuais variações interindividuais na absorção. Complicações metabólicas e cardiovasculares fazem parte da utilização desses fármacos e representam um problema para os pacientes que necessitam de terapêutica ao longo da vida (Hester, 2012). Alguns fármacos penetram pouco no cérebro, e isso pode levar à proliferação local do vírus. No momento, não há resistência cruzada entre os três grupos de fármacos, mas é necessário ter em mente que o vírus apresenta elevada taxa de mutação – de forma que a resistência pode ser um problema no futuro. O vírus da AIDS certamente ainda não foi vencido. Mesmo com o total cumprimento – o qual não é alcançado por períodos longos, devido à complexidade do esquema terapêutico e de seus efeitos adversos –, o vírus somente pode ser mantido paralisado (“em cheque”), mas não eliminado.

A escolha dos fármacos para tratar mulheres grávidas ou em amamentação é bastante difícil. Os objetivos principais consistem em evitar lesão no feto e prevenir a transmissão da doença ao neonato. O tratamento isolado com zidovudina é frequentemente adotado

nesses casos. Outra área que requer consideração especial é a profilaxia em indivíduos que possam ter sido acidentalmente expostos ao vírus. Foram desenvolvidas algumas diretrizes específicas para esses casos, porém estão além do escopo deste capítulo.

Outros fármacos como enfurvirtida, maviroque e ratelgravir são usados em esquemas terapêuticos combinados e raramente são empregados de forma isolada.

Perspectivas para novos fármacos antivirais

No começo dos anos de 1990, havia apenas cinco fármacos disponíveis para tratar as infecções virais; 20 anos depois, esse número aumentou em dez vezes. Nossa compreensão acerca da biologia dos vírus patogênicos e de seu modo de ação sobre as – e dentro das – células hospedeiras, cresceu consideravelmente (Stevenson, 2012). Novas estratégias podem, se vigorosamente implementadas, ter potencial para atingir os vírus causadores da maioria das doenças virais (de Clercq, 2002). Um bom exemplo é a recente introdução de fármacos que impedem que o CCR5 funcione como uma porta de entrada para o HIV. Alguns trabalhos estão sendo realizados para desenvolver inibidores de CXCR4 com propósitos semelhantes, assim como existem outros enfoques para interromper essa função do CCR5 (revisado por Dhami *et al.*, 2009).

No entanto, a derradeira arma na luta contra o HIV seria a vacinação, que se provou altamente eficaz no passado, contra doenças como poliomielite e varíola, e mais recentemente contra influenza (ambos os tipos) e hepatite B. Infelizmente, a despeito de alguns resultados encorajadores em modelos animais (e até mesmo de alguns modestos sucessos em ensaios clínicos), a perspectiva de uma vacina contra o HIV (e contra muitos outros vírus) parece ainda bastante remota (Girard *et al.*, 2011). Parte do problema é o *desvio antigênico*, um processo pelo qual o vírus sofre mutação, apresentando, assim, estruturas antigênicas diferentes e minimizando a hipótese de uma resposta imunológica efetiva e duradoura, ou a produção de uma vacina. O problema das vacinas contra HIV é assunto de numerosas revisões (Kaufman & Barouch, 2009; Rhee & Barouch, 2009; Girard *et al.*, 2011).



Fármacos para as infecções pelo HIV

- Inibidores da transcriptase reversa (ITRs):
 - Os ITRs *nucleosídicos* são fosforilados pelas enzimas da célula do hospedeiro para gerar o 5'-trifosfato, que compete com os trifosfatos celulares equivalentes do hospedeiro, os quais são os substratos essenciais à formação do DNA proviral pela transcriptase reversa viral (os exemplos são a **zidovudina** e o **abacavir**); são usados em combinação com os inibidores de protease;
 - Os ITRs *não nucleosídicos* são compostos quimicamente diversos que se ligam à transcriptase reversa próximo ao local catalítico, desnaturando-a; um exemplo é a **nevirapina**.
- Os inibidores de protease inibem a clivagem da proteína viral nascente nas proteínas funcionais e estruturais. Com frequência, são usados em combinação com os inibidores da transcriptase reversa. Um exemplo é o **saquinavir**.
- O tratamento combinado é essencial no tratamento do HIV, compreendendo,

basicamente, dois ITRs nucleosídicos com um ITR não nucleosídico ou com um ou dois inibidores de protease de protease. Outros fármacos, como o inibidor de integrase do HIV **ratelgravir**, o antagonista de receptores de quimiocinas **maviroque** e o inibidor de fusão do HIV **enfuvirtida**, também podem ser utilizados nesses esquemas de combinação terapêutica.



Tratamento do HIV/AIDS

O consenso atual no uso do tratamento retroviral na AIDS emergiu com base nos seguintes princípios:

- Monitorar a carga viral plasmática e a contagem de células CD4⁺.
- Iniciar o tratamento antes que a imunodeficiência se torne evidente.
- Reduzir a concentração viral plasmática tanto quanto possível e pelo maior tempo possível.
- Usar a combinação de pelo menos três fármacos (p. ex., dois inibidores da transcriptase reversa e um inibidor de protease).
- Mudar para um novo esquema se a concentração viral plasmática aumentar.

Referências e leitura complementar

Infecções virais em geral

Hanazaki, K. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: a review. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2004; 3:63–70.

(Revisão do uso da IFN e da lamivudina, de modo isolado ou combinado, no tratamento dessa infecção viral)

Lauer, G. M., Walker, B. D. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*. 2001; 345:41–52. (Revisão abrangente da patogênese, das

características clínicas, da história natural e do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C)

Schmidt, A. C. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs*. 2004; 64:2.031–2.046.

(Revisão útil da biologia da gripe, juntamente com ampla avaliação dos tratamentos farmacológicos, seus mecanismos de ação e custo econômico)

Whitley, R. J., Roizman, B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001; 357:1.513–1.518. (Revisão concisa do ciclo de duplicação

do vírus, da patogênese das infecções causadas pelo vírus do herpes simples e do tratamento dessa doença)

Infecções por HIV

Barber, D. L., Wherry, E. J., Masopust, D., et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral

infection. *Nature*. 2006; 439:682–687. (Aborda o potencial mecanismo por meio do qual a exaustão das células T pode ser revertida)

Jansen, C. A., Piriou, E., Bronke, C., et al. Characterisation of virus-specific CD8(+) effector T cells in the course of HIV-1

infection: longitudinal analyses in slow and rapid progressors. *Clin. Immunol.* 2004; 11:299–309.

Levy, J. A. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. *Trends Immunol.* 2001;

22:312–316. (Ressalta o papel da imunidade inata na resposta ao HIV; exposição clara acerca dos diversos componentes dos sistemas imunes inato e

adaptativo, bem como do papel da resposta mediada pelas células T CD8+ não citotóxicas ao HIV)

Moss, J. A. HIV/AIDS review. *Radiol. Technol.* 2013; 84:247–267. *(Esse artigo foi escrito para atualizar radiologistas e técnicos de radiologia, consistindo, desse modo, em excelente introdução a todas as matérias relacionadas a HIV/AIDS. Altamente recomendado)*

Murphy, P. M. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat. Immunol.* 2001; 2:116–122. *(Excelente descrição das interações do vírus com o sistema imunológico)*

Norris, P. J., Moffett, H. F., Brander, C., et al. Fine specificity and cross-clade reactivity of HIV type 1 Gag-specific CD4⁺ T cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2004; 20:315–325.

Pantaleo, G., Graziosi, C., Fauci, A. S. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:327–335.

Schutze, N. siRNA technology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 213:115–119. *(Artigo que explica o conceito de RNAsi)*

Tortorella, D., Gewurz, B. E., Furman, M. H., et al. Viral subversion of the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18:861–926. *(Extensa revisão, escrita de forma clara, sobre os vários mecanismos por meio dos quais os vírus iludem a detecção e a destruição pelo sistema imunológico do hospedeiro)*

Mecanismos de ação dos fármacos antivirais

Balfour, H. H. Antiviral drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:1.255–1.268. *(Excelente e abrangente revisão dos agentes antivirais diferentes daqueles utilizados no tratamento da infecção por HIV; descreve seus mecanismos de ação, efeitos adversos e uso clínico)*

de Clercq, E. Strategies in the design of antiviral drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1:13–24. *(Artigo extraordinário que descreve a lógica por trás das estratégias atuais e futuras para o desenvolvimento de fármacos antivirais)*

Hester, E. K. HIV medications: an update and review of metabolic complications. *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27:51–64. *(Lida com os problemas encontrados em muitos pacientes que precisam realizar a terapêutica HAART durante anos)*

Flexner, C. HIV-protease inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:1.281–1.292. *(Excelente e abrangente revisão que aborda os mecanismos de ação, as propriedades clínicas e farmacocinéticas, a potencial resistência aos fármacos e o possível fracasso do tratamento)*

Gubareva, L., Kaiser, L., Hayden, F. G. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet.* 2000; 355:827–835. *(Abordagem admirável desse tema; resumo de fácil compreensão e diagramas claros do vírus da gripe e de seu ciclo de duplicação; descrição da estrutura e ação do zanamivir e oseltamivir, da resistência a esses fármacos, dos aspectos farmacocinéticos relevantes e da eficácia clínica)*

Tratamento combinado para HIV

Flexner, C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000; 40:649–674. *(Revisão que ressalta a interação entre os inibidores de proteases específicas e os potenciais benefícios e desvantagens da terapia dupla)*

Richman, D. D. HIV chemotherapy. *Nature.* 2001; 410:995–1001. *(Artigo extraordinário; trata da patogênese e da história natural da infecção por HIV e do impacto sobre a dinâmica viral e a função imunológica da terapia antirretroviral; discute os principais fármacos antirretrovirais, a resistência do HIV aos fármacos e os alvos para os novos fármacos; excelentes figuras e referências muito abrangentes)*

Novas condutas terapêuticas com fármacos antivirais

Barik, S. Control of nonsegmented negative-strand RNA virus replication by siRNA. *Virus Res.* 2004; 102:27–35. *(Artigo*

interessante que explica como a tecnologia do siRNA poderia ser utilizada para inibir a duplicação viral)

Dhami, H., Fritz, C. E., Gankin, B., et al. The chemokine system and CCR5 antagonists: potential in HIV treatment and other novel therapies. *J. Clin. Pharm. Ther.*. 2009; 34:147–160. *(Revisão excelente e de fácil leitura sobre essa área. Diagramas úteis)*

Flores-Villanueva, P. O., Hendel, H., Caillat-Zucman, S., et al. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *J. Immunol.*. 2003; 170:1.925–1.929. *(Artigo que lida com o componente hereditário da suscetibilidade/resistência ao HIV; interessante, embora complexo, para não geneticistas)*

Girard, M. P., Osmanov, S., Assossou, O. M., Kieny, M. P. Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development: a review. *Vaccine*. 2011; 29:6.191–6.218. *(Esse artigo revê o progresso feito rumo a uma vacina eficaz contra o HIV e, à luz do fracasso generalizado, os principais desafios enfrentados pelo campo no futuro)*

Kaufman, D. R., Barouch, D. H. Translational mini-review series on vaccines for HIV: T lymphocyte trafficking and vaccine-elicited mucosal immunity. *Clin. Exp. Immunol.*. 2009; 157:165–173. *(Esse artigo, em conjunto com o de Rhee et al. a seguir, revisa as novas pesquisas que buscam elaborar vacinas anti-HIV melhores através do maior entendimento dos sistemas imunes inato e adaptativo. Os textos são um pouco avançados, mas, se você tiver interesse nesse tópico, vale a pena a leitura)*

Kilby, J. M., Eron, J. J. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N. Engl. J. Med.*. 2003; 348:2.228–2.238. *(Excelente revisão sobre essa estratégia inovadora)*

Kitabwalla, M., Ruprecht, R. M. RNA interference: a new weapon against HIV and beyond. *N. Engl. J. Med.*. 2002; 347:1.364–1.368. *(Um artigo da série “Clinical implications of basic research”)*

Moore, J. P., Stevenson, M. New targets for inhibitors of HIV-1 replication. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*. 2000; 1:40–49. *(Excelente abordagem dos estágios do ciclo de vida do vírus que poderiam ser suscetíveis a novos fármacos. Apresenta vários compostos químicos potencialmente promissores)*

Rhee, E. G., Barouch, D. H. Translational mini-review series on vaccines for HIV: harnessing innate immunity for HIV vaccine development. *Clin. Exp. Immunol.*. 2009; 157:174–180. *(Ver a revisão de Kaufman e Barouch)*

Stevenson, M. Review of basic science advances in HIV. *Top. Antivir. Med.*. 2012; 20:26–29. *(Relato de uma conferência sobre retrovírus que lidou com as novas oportunidades terapêuticas decorrentes da investigação básica sobre os mecanismos do HIV avançado)*

Livros

Pisani, E. *The Wisdom of Whores*. London: Granta Books; 2008. *(Relato interessante e informativo dos esforços empreendidos por programas HIV pioneiros nos países em desenvolvimento, e os muitos obstáculos burocráticos e outros que têm de ser superados. Ver também www.wisdomofwhores.com. Altamente recomendado)*

Recursos úteis na web

<www.Aidsinfo.nih.gov/>. *(O site oficial do US National Institute of Health sobre HIV/AIDS. Informações oficiais e atuais sobre cada aspecto dessa doença e seu respectivo tratamento, incluindo dados sobre fármacos e mecanismos de ação, bem como os resultados de ensaios clínicos recentes e os últimos progressos no desenvolvimento de uma vacina. Soberbo)*

<www.unAids.org/en/default.asp>. *(Site oficial do United Nations Programme sobre HIV/AIDS. Foca-se na demografia da epidemia, com vários recursos que trazem para casa o enorme problema de se lidar com essa doença. Prepare-se para ficar chocado)*

¹Um vírus que pode sintetizar DNA a partir de um modelo de RNA – o reverso da situação normal.

²Também usada por seus efeitos levemente benéficos na doença de Parkinson ([Cap. 40](#)).

Fármacos antifúngicos

Considerações gerais

As infecções fúngicas (*micoses*) estão difundidas entre a população. Nos climas temperados, como, por exemplo, no Reino Unido, estão geralmente associadas à pele (p. ex., “pé de atleta”) ou às membranas mucocutâneas (p. ex., “sapinhos”).¹ Em pessoas saudáveis, são principalmente infecções menores, representando mais um incômodo do que uma ameaça. No entanto, tornam-se um problema mais grave quando o sistema imunológico é comprometido ou quando o organismo ganha acesso à circulação sistêmica. Quando isso ocorre, as infecções fúngicas podem ser fatais. Neste capítulo, revisaremos, de forma sucinta, os principais tipos de infecções fúngicas e discutiremos os fármacos que podem ser usados em seu tratamento.

¹Embora também possam “infectar” prédios e contribuir para a “síndrome do prédio doente”.

Fungos e infecções fúngicas

Os fungos são células eucarióticas sem mobilidade. Diferentemente das plantas, não podem realizar fotossíntese e muitos são parasitas ou saprófitos na natureza. Das milhares espécies já caracterizadas, muitas têm importância econômica porque são comestíveis (p. ex., cogumelos), são úteis na manufatura de outros produtos (p. ex., fermentação na fabricação de bebidas e na produção de antibióticos) ou em razão do dano que causam a outros animais, às colheitas ou aos gêneros alimentícios.

Aproximadamente cinquenta tipos são patogênicos aos seres humanos. Esses organismos estão presentes no meio ambiente ou podem coexistir com os seres humanos como *comensais*, sem causar algum risco aberto à saúde. Entretanto, desde os anos de 1970, tem havido aumento estável na incidência das infecções fúngicas sistêmicas secundárias graves. Um dos fatores contribuintes foi o uso generalizado de antibióticos de amplo espectro, que erradicam as populações bacterianas não patogênicas, as quais, em geral, competem com os fungos pelos recursos nutricionais. Outras causas incluem a disseminação da AIDS e o uso de imunossuppressores ou agentes quimioterápicos para o câncer. O resultado foi o aumento da prevalência das *infecções oportunistas*, ou seja, infecções que raramente causam doença nos indivíduos saudáveis. Pessoas idosas ou diabéticas, mulheres grávidas e vítimas de queimadura estão particularmente em risco em relação às infecções fúngicas, como, por exemplo, a *candidíase*. Infecções fúngicas

primárias, antes raras em locais de clima temperado, agora são encontradas com mais frequência devido ao aumento das viagens internacionais.

Os fungos clinicamente importantes podem ser classificados em quatro tipos principais, com base em suas características morfológicas e outras. É de particular significância taxonômica a presença de *hifas* – projeções filamentosas que podem entrelaçar-se para formar um *micélio* complexo, uma estrutura em forma de esteira que confere a aparência característica do mofo. Os fungos são notavelmente específicos na escolha de sua localização preferida. Os principais grupos são:

- leveduras (p. ex., *Cryptococcus neoformans*);
- fungos semelhantes à levedura, que produzem estrutura similar ao micélio (p. ex., *Candida albicans*);
- fungos filamentosos com micélio verdadeiro (p. ex., *Aspergillus fumigatus*);
- fungos “dimórficos”, que, dependendo das limitações nutricionais, podem crescer tanto como leveduras quanto como fungos filamentosos (p. ex., *Histoplasma capsulatum*).

Outro organismo, o *Pneumocystis carinii* (também conhecido como *P. jirovecii*), descrito no [Capítulo 54](#), partilha características tanto de protozoários quanto de fungos; trata-se de um importante patógeno oportunista em pacientes com o sistema imunológico comprometido (p. ex., aqueles com AIDS), mas não é suscetível aos fármacos antifúngicos.

A eficácia dos fármacos varia entre os diferentes grupos fúngicos. A [Tabela 53.1](#) traz exemplos de cada tipo de microrganismo e lista algumas das doenças causadas por eles e as opções mais comuns de fármacos.

Tabela 53.1**Algumas infecções fúngicas clinicamente significativas e uma escolha típica primária de terapêutica medicamentosa antifúngica**

Organismo(s) responsável(eis)		Doença(s) principal(ais)	Tratamentos medicamentosos comuns
Leveduras	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningite	Anfotericina, flucitosina, fluconazol
Fungos semelhantes a leveduras	<i>Candida albicans</i>	Sapinhos (e outras infecções superficiais)	Fluconazol, itraconazol
		Candidíase sistêmica	Equinocandinas, fluconazol, anfotericina, outros azóis
Fungos filamentosos	<i>Trichophyton</i> spp. <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Microsporum</i> spp.	Todos esses organismos causam infecções na pele e nas unhas, e são referidos como tinhas ou “micose”	Itraconazol, terbinafina, griseofulvina
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilose pulmonar	Voriconazol, anfotericina, caspofungina, outros azóis
Fungos dimórficos	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose	Itraconazol, anfotericina
	<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomicose	
	<i>Blastomyces dermatidis</i>	Blastomicose	

As infecções fúngicas superficiais podem ser classificadas em *dermatomicoses* e *candidíase*. As dermatomicoses incluem as infecções de pele, cabelo e unhas (*onicomicose*). São mais comumente causadas por *Trichophyton*, *Microsporum* ou *Epidermophyton*, dando origem a vários tipos de “tinhas” (não confundir com as infecções helmínticas genuínas; [Cap. 54](#)) ou *tineas*. A *Tinea capitis* afeta o couro cabeludo; a *Tinea cruris*, a virilha (“prurido na virilha”); a *Tinea pedis*, os pés (“pé de atleta”); e a *Tinea corporis*, o corpo. Na candidíase superficial, o organismo semelhante à levedura pode infectar as membranas mucosas da boca (“sapinho”) ou da vagina, ou, ainda, a pele. As infecções bacterianas secundárias podem complicar a evolução e o tratamento dessas manifestações.

Doenças fúngicas sistêmicas (ou “disseminadas”) são muito mais graves do que as infecções superficiais. No Reino Unido, a mais comum é a candidíase. Outras situações graves são a meningite criptocócica, a endocardite, a aspergilose pulmonar e a mucormicose rinocerebral. Atualmente, a aspergilose pulmonar invasiva é uma causa importante de morte entre os receptores de transplante de medula óssea ou indivíduos com neutropenia. A colonização pelo *Aspergillus* nos pulmões do paciente com asma ou com fibrose cística pode levar a uma situação similar, denominada *aspergilose broncopulmonar alérgica*.

Em outras partes do mundo, as infecções fúngicas sistêmicas incluem blastomicose, histoplasmose (que é bastante comum na região centro-oeste dos Estados Unidos, geralmente como achado assintomático de calcificações características na radiografia

torácica), coccidioidomicose e paracoccidioidomicose; estas são frequentemente infecções primárias, ou seja, não são secundárias à redução da função imunológica ou à alteração dos microrganismos comensais.

Fármacos usados para tratar as infecções fúngicas

Os agentes terapêuticos atuais podem ser amplamente classificados em dois grupos: o primeiro, composto pelos antibióticos antifúngicos que ocorrem naturalmente, como os *polienos* e as *equinocandinas*, e o segundo, pelos fármacos sintéticos, incluindo os *azóis* e as *pirimidinas fluoradas*. Como muitas infecções são superficiais, há inúmeras preparações tópicas. Muitos agentes antifúngicos são bastante tóxicos e, quando o tratamento sistêmico se faz necessário, esses agentes têm de ser usados frequentemente sob supervisão médica estrita.

A [Figura 53.1](#) mostra os locais de ação dos fármacos antifúngicos comuns.

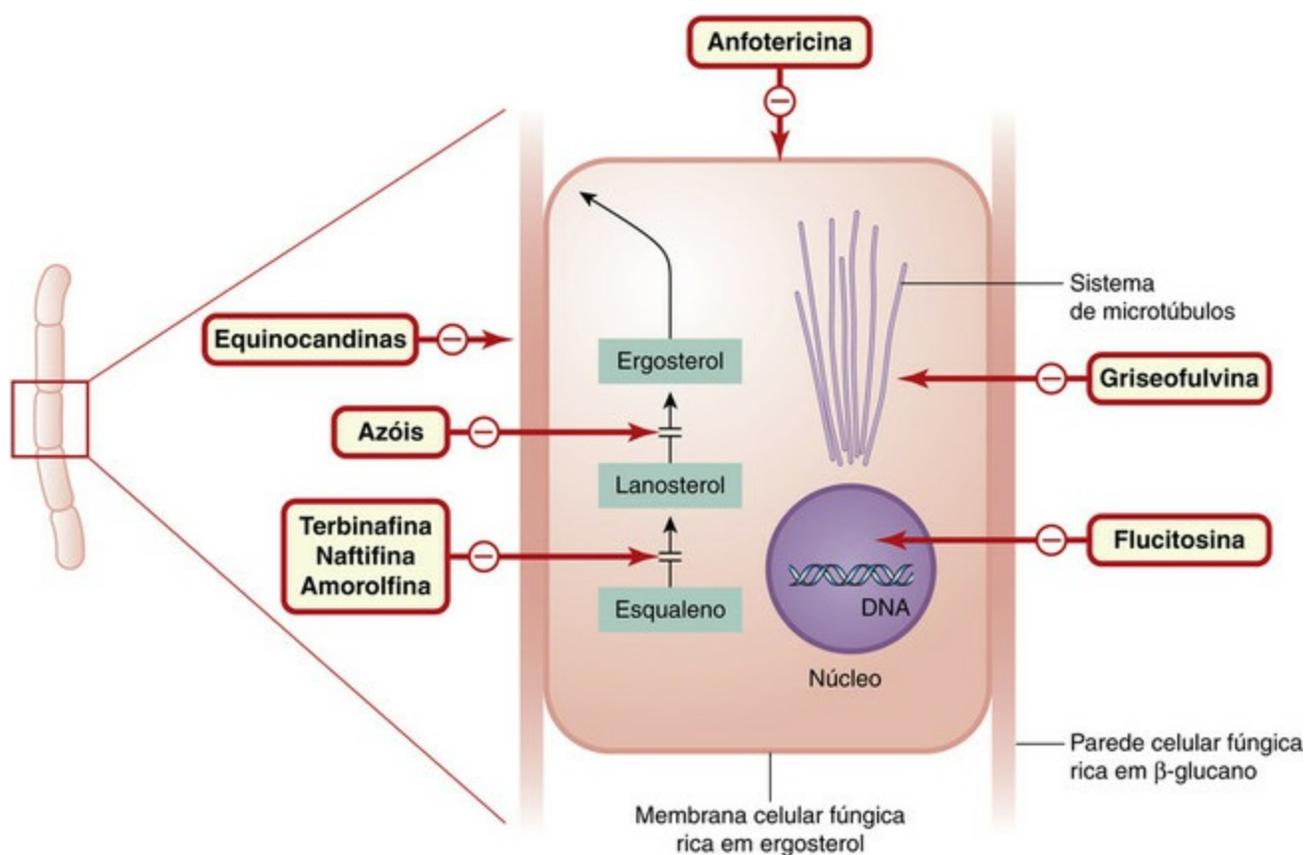


FIG. 53.1 Locais de ação dos fármacos antifúngicos comuns.

Os fungos são morfologicamente microrganismos muito diversos, e esse diagrama de um fungo “típico” não tem a intenção de ser tecnicamente correto. Os principais locais de ação dos agentes antifúngicos mais importantes neste capítulo (nos quadros amarelos) estão indicados como se vê acima.

Antibióticos antifúngicos

Anfotericina

A **anfotericina** (também chamada de **anfotericina B**) é uma mistura de substâncias antifúngicas derivadas de culturas de *Streptomyces*. Estruturalmente, estas são moléculas muito grandes (“macrolídeos”), que pertencem ao grupo poliênico dos agentes antifúngicos.

Tal como ocorre com outros antibióticos polienos (Cap. 50), o local de ação da anfotericina é a membrana celular fúngica, onde interfere na permeabilidade e as funções de transporte, ao formar grandes poros na membrana. O centro hidrofílico da molécula cria um canal iônico transmembrana, causando graves alterações no equilíbrio iônico, incluindo perda de K^+ intracelular. A anfotericina tem ação seletiva, ligando-se avidamente às membranas dos fungos e de alguns protozoários, menos avidamente às células dos mamíferos e não se ligando de forma alguma às bactérias. A base dessa especificidade relativa é a grande afeição do fármaco pelo *ergosterol*, um esterol da membrana fúngica que não é encontrado nas células animais (onde o colesterol é o principal esterol). A anfotericina é ativa contra a maioria dos fungos e das leveduras, e representa o padrão-ouro no tratamento das infecções disseminadas causadas por microrganismos, incluindo *Aspergillus* e *Candida*. A anfotericina também reforça o efeito antifúngico da **flucitosina**, oferecendo combinação sinérgica útil.

Aspectos farmacocinéticos

A anfotericina é muito pouco absorvida quando administrada oralmente, e essa via é usada apenas para o tratamento das infecções fúngicas do trato gastrointestinal superior. Pode ser utilizada topicamente, mas, no caso das infecções sistêmicas, é, em geral, administrada através da formulação em lipossomos, ou outras preparações que contenham lipídeos, por infusão intravenosa lenta. Isso melhora a farmacocinética e reduz o peso considerável dos efeitos adversos.

A anfotericina está fortemente ligada à proteína, penetrando pouco nos tecidos e nas membranas (como, p. ex., a barreira hematoencefálica), embora seja encontrada em concentrações bastante elevadas nos exsudatos inflamatórios e possa atravessar a barreira hematoencefálica mais prontamente quando as meninges estão inflamadas. A anfotericina intravenosa é essencial no tratamento da meningite criptocócica, muitas vezes com a flucitosina. É eliminada muito lentamente através do rim, sendo seus traços encontrados na urina por dois meses ou mais após o fim da administração.

Efeitos adversos

O efeito adverso mais comum (na verdade, quase invariavelmente) da anfotericina é a reação com calafrios, febre, tremores e cefaleias que ocorre durante a infusão do fármaco; reações de hipotensão e de anafilaxia ocorrem nos indivíduos mais severamente afetados. As preparações encapsuladas em lipossomos e complexadas em lipídeos (consideravelmente mais caras) não apresentam eficácia superior ao fármaco nativo, mas provocam reações de infusão com muito menos frequência e com menos severidade.

O efeito adverso mais grave e comum da anfotericina é a toxicidade renal. Em mais de 80% dos pacientes que recebem esse fármaco, ocorre algum grau de redução da função renal; embora isso, em geral, melhore com a interrupção do tratamento, pode

permanecer algum comprometimento da filtração glomerular. A hipocalcemia ocorre em 25% dos pacientes devido à ação primária do fármaco, no derrame fúngico, sobre as células tubulares renais, o que leva à perda de potássio e, com frequência, requer suplementação com cloreto de potássio. A hipomagnesemia também ocorre pelo mesmo motivo. Os distúrbios acidobásicos e a anemia podem ser problemas adicionais. Outros efeitos adversos incluem alteração da função hepática e trombocitopenia. O fármaco é irritante para o endotélio das veias e pode causar tromboflebite local. As injeções intratecais podem provocar neurotoxicidade, e as aplicações tópicas causam erupção cutânea.

Nistatina

A **nistatina** (também chamada de **fungicidina**) é um antibiótico macrolídeo poliênico com estrutura similar à da anfotericina e com o mesmo mecanismo de ação. É administrada por via oral, mas não é absorvida através das membranas mucosas ou da pele, e seu uso é limitado principalmente às infecções por *Candida* na pele, nas membranas mucosas e no trato gastrointestinal. Os *efeitos adversos* podem incluir náusea, vômito e diarreia.

Griseofulvina

A griseofulvina é um agente antifúngico de pequeno espectro, isolado das culturas de *Penicillium griseofulvum*. Interfere na mitose pela ligação com os microtúbulos fúngicos. Pode ser usada para tratar as infecções dermatofíticas da pele ou das unhas, quando a administração local se mostrar ineficaz, porém o tratamento precisa ser prolongado. Foi amplamente superada por outros fármacos.

Aspectos farmacocinéticos

A griseofulvina é administrada oralmente. É pouco hidrossolúvel, e a absorção varia de acordo com o tipo de preparação e, em particular, com o tamanho da partícula. É captada seletivamente pela pele recém-formada e concentrada na queratina. A meia-vida plasmática é de 24 horas, porém fica retida na pele por muito mais tempo. Potencialmente, induz as enzimas citocromo P450 e conduz a várias interações farmacológicas clinicamente importantes.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos com o uso de griseofulvina são infrequentes, porém o fármaco pode causar alterações gastrointestinais, cefaleia e fotossensibilidade. Reações alérgicas (erupções cutâneas, febre) também podem ocorrer. O fármaco não deve ser administrado a mulheres grávidas.

Equinocandinas

As equinocandinas compõem-se de um anel de seis aminoácidos ligados a uma cadeia lateral lipofílica. Todos os fármacos nesse grupo são modificações sintéticas da **equinocandina B**, que é encontrada naturalmente no *Aspergillus nidulans*. Como grupo, as equinocandinas são fungicidas para a *Candida* e fungistáticas para o *Aspergillus*. Esses

fármacos inibem a síntese do 1,3-β-glicano, um polímero de glicose necessário à manutenção da estrutura da parede celular fúngica. Na ausência desse polímero, as células fúngicas perdem a integridade, ocorrendo, então, lise celular. Genes de resistência têm sido identificados na *Candida* (Chen *et al.*, 2011).

A **caspofungina** é ativa *in vitro* sobre uma grande variedade de fungos e mostrou-se efetiva no tratamento da candidíase e de formas da aspergilose invasiva que se revelam refratárias à anfotericina. A absorção oral é pequena e ocorre de maneira intravenosa, uma vez ao dia. A **anidulafungina** é utilizada principalmente no tratamento de candidíase invasiva; mais uma vez, a administração é por via intravenosa. Os principais efeitos adversos de ambos os fármacos incluem náusea, êmese e diarreia, além de exantema cutâneo. A relativamente nova **micafungina** também é principalmente utilizada no tratamento da candidíase invasiva. Partilha muitos dos efeitos adversos do grupo, mas também pode causar hepatotoxicidade grave.

Agentes antifúngicos sintéticos

Azóis

Os azóis são um grupo de agentes fungistáticos sintéticos, com um amplo espectro de atividade antifúngica. **Clotrimazol**, **econazol**, **fenticonazol**, **cetoconazol**, **miconazol**, **tioconazol** e **sulconazol** (não no Reino Unido) se baseiam no núcleo imidazol, e **itraconazol**, **posaconazol**, **voriconazol** e **fluconazol** são derivados triazóis.

Os azóis inibem a enzima fúngica 3A do citocromo P450, lanosina 14α-desmetilase, que é responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol, o principal esterol na membrana celular fúngica. A depleção resultante de ergosterol altera a fluidez da membrana, e isso interfere na ação das enzimas associadas à membrana. O efeito final é a inibição da replicação. Os azóis também inibem a transformação das células de levedura de *Candida* em hifas – a forma invasiva e patogênica do parasita. A depleção do ergosterol da membrana reduz os locais de ligação da anfotericina.

Cetoconazol

O cetoconazol foi o primeiro azol que pôde ser administrado oralmente para tratar as infecções fúngicas sistêmicas. É eficaz sobre vários tipos diferentes de microrganismos (Tabela 53.1). No entanto, é tóxico, e a recidiva é comum depois do tratamento aparentemente bem-sucedido. É bem absorvido pelo trato gastrointestinal e amplamente distribuído através dos tecidos e dos líquidos teciduais, mas não atinge concentrações terapêuticas no sistema nervoso central, exceto no caso de serem administradas doses elevadas. É metabolizado no fígado e eliminado na bile e na urina. Sua meia-vida no plasma é de oito horas.

Efeitos adversos

O maior risco do cetoconazol é a toxicidade hepática, que, embora rara, pode mostrar-se fatal. A função hepática é monitorada antes e depois do tratamento. Outros efeitos adversos são as alterações gastrointestinais e os pruridos. Foi relatada a inibição da

síntese de esteroides adrenocorticais e de testosterona com doses elevadas, a última resultando em ginecomastia em alguns pacientes do sexo masculino. Pode haver interações adversas com outros fármacos. A **ciclosporina** e o **astemizol** interferem nas enzimas metabolizadoras do citocromo P450, provocando concentrações plasmáticas elevadas de cetoconazol ou do fármaco interagente, ou de ambos. A **rifampicina**, os antagonistas dos receptores H₂ da histamina e os antiácidos diminuem a absorção do cetoconazol.

Fluconazol

O fluconazol é bem absorvido e pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Atinge concentrações elevadas no líquido cefalorraquidiano e nos líquidos oculares, sendo usado para tratar a maioria dos tipos de meningite fúngica. As concentrações fungicidas também são alcançadas no tecido vaginal, na saliva, na pele e nas unhas. Tem meia-vida de ~25 horas e é eliminado sem alterações principalmente na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos, que, em geral, são brandos, incluem náusea, cefaleia e dor abdominal. Todavia, lesões esfoliativas da pele (incluindo ocasionalmente a síndrome de Stevens-Johnson)² foram observadas em alguns indivíduos – inicialmente, nos pacientes com AIDS que foram tratados com múltiplos fármacos. Relatou-se hepatite, embora isso seja raro, e o fluconazol, nas doses usualmente usadas, não inibe a esteroidogênese e o metabolismo hepático do fármaco na mesma extensão que ocorre com o cetoconazol.

Itraconazol

O itraconazol é ativo contra uma série de dermatófitos. Pode ser administrado por via oral, porém, depois da absorção (que é variável), sofre extensa metabolização hepática. É altamente lipossolúvel (e insolúvel na água), e há uma formulação na qual o fármaco é retido dentro de bolsas de β-ciclodextrina. Nessa forma, o itraconazol pode ser administrado de forma intravenosa, superando, assim, o problema da absorção variável pelo trato gastrointestinal. Administrado oralmente, sua meia-vida é de cerca de 36 horas, e ele é eliminado na urina. Não penetra no líquido cefalorraquidiano.

Efeitos adversos

Os efeitos mais graves são hepatotoxicidade e síndrome de Stevens-Johnson. Podem ocorrer alterações gastrointestinais, cefaleia e reações alérgicas da pele. Não foi relatada inibição da esteroidogênese. As interações de fármacos ocorrem como resultado da inibição das enzimas do citocromo P450 (similares ao cetoconazol).

Miconazol

O miconazol é, em geral, utilizado de forma tópica (frequentemente como gel) no caso de infecções orais e outras infecções do trato gastrointestinal, ou em infecções fúngicas da pele ou das mucosas. Se ocorrer absorção sistêmica significativa, as interações farmacológicas podem ser um problema.

Outros azóis

Clotrimazol, econazol, tioconazol e sulconazol são usados apenas em aplicação tópica. O clotrimazol interfere no transporte de aminoácidos para o interior do fungo por ação na membrana celular. É ativo contra uma ampla gama de fungos, incluindo a *Candida*. Algumas vezes, esses fármacos são combinados com glicocorticoides anti-inflamatórios (Cap. 26). O posacanazol e o voriconazol são usados principalmente no tratamento de infecções invasivas que ameaçam a vida dos indivíduos, como a aspergilose.

Outros fármacos antifúngicos

A **flucitosina** é um agente antifúngico sintético ativo por via oral que se mostra efetivo contra certa faixa limitada (principalmente leveduras) de infecções fúngicas sistêmicas. Se administrada de forma isolada, comumente a resistência ao fármaco ocorre durante o tratamento, de modo que é usualmente combinada com a anfotericina no caso de infecções sistêmicas graves, como a candidíase e a meningite criptocócica.

A flucitosina é convertida no antimetabólito 5-fluorouracila nas células fúngicas, porém não nas humanas. A 5-fluorouracila inibe a timidilato sintetase e, portanto, a síntese de DNA (Caps. 5 e 56). Mutantes resistentes podem surgir rapidamente, por isso esse fármaco não deve ser usado de forma isolada.

A flucitosina é usualmente administrada por infusão intravenosa (porque tais pacientes estão, frequentemente, muito doentes para tomar os medicamentos por via oral), porém também pode ser usada de forma oral. É amplamente distribuída por todos os líquidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano. Cerca de 90% são eliminados sem alteração pelos rins, e a meia-vida plasmática é de 3-5 horas. A dosagem deve ser reduzida se a função renal estiver comprometida.

Os *efeitos adversos* incluem distúrbios gastrointestinais, anemia, neutropenia, trombocitopenia e alopecia (possivelmente devido à formação de fluorouracila [Cap. 56] pela ação das bactérias intestinais sobre a flucitosina), mas esses, em geral, são controláveis. Relata-se que a uracila diminui os efeitos tóxicos sobre a medula óssea sem prejudicar a ação antimicótica. Foi relatada hepatite, porém isso é raro.

A **terbinafina** é um composto fungicida queratinofílico, altamente lipofílico, ativo em uma ampla gama de patógenos da pele. É particularmente útil nas infecções das unhas. Atua inibindo, de modo seletivo, a enzima *esqualenoepoxidase*, que está envolvida na síntese do ergosterol a partir do esqualeno na parede celular fúngica. O acúmulo de esqualeno na célula é tóxico para o microrganismo.

Quando usada para tratar infecções fúngicas ou tinhas das unhas, é administrada oralmente, sendo rapidamente absorvida e captada pela pele, pelas unhas e pelo tecido adiposo. Administrada topicamente, penetra na pele e nas membranas mucosas. É metabolizada no fígado pelo sistema citocromo P450 e os metabólitos são eliminados na urina.

Os *efeitos adversos* ocorrem em cerca de 10% dos indivíduos e, em geral, são brandos e autolimitados. Incluem alterações gastrointestinais, erupções cutâneas, prurido, cefaleia e tonturas. Foram relatadas dores articulares e musculares e, mais raramente, hepatite.

A **naftifina** tem ação similar à da terbinafina. Entre outros fármacos desenvolvidos, um derivado da morfolina, a **amorolfina**, que interfere na síntese de esterol fúngico, está disponível como esmalte para unha, mostrando-se eficaz nas onicomicoses.

Desenvolvimentos futuros

Inúmeras cepas de fungos estão se tornando resistentes aos fármacos antifúngicos atuais (felizmente, a resistência ao fármaco não é transferível nos fungos), e a toxicidade e a baixa eficácia também contribuem para a necessidade de fármacos antifúngicos melhores. Outro problema é que surgiram novas cepas de fungos comensais que se tornaram patogênicas. As infecções fúngicas também estão aumentando, em razão da prevalência da quimioterapia para o câncer e da imunodepressão associada aos transplantes.

De forma encorajadora, novos compostos estão em desenvolvimento, alguns com novos mecanismos de ação. O desenvolvimento de novos inibidores do β -glicano tem sido revisto por [Hector e Bierer \(2011\)](#), novos alvos como a ATPase-V estão sendo avaliados ([Zhang & Rao, 2012](#)), enquanto a perspectiva de descobrir novos antifúngicos que ocorrem naturalmente (como os fármacos antibióticos já mencionados) continua a atrair atenção ([Dhankhar et al., 2012](#)). A possibilidade de utilizar terapêuticas combinadas tem sido explorada em maior profundidade ([Lupetti et al., 2003](#)), e vários grupos identificaram genes de resistência que podem melhorar o desenho e a utilização de novos fármacos no futuro ([Chen et al., 2011](#); [Hadrich et al., 2012](#); [Noel, 2012](#)).

Como as infecções fúngicas são frequentemente secundárias ao comprometimento das defesas do hospedeiro, houve tentativas no sentido de incrementá-las com a administração da citocina *fator de estimulação das colônias de macrófagos granulocíticos* (GM-CSF, do inglês *granulocyte macrophage colony stimulating factor*, [Cap. 18](#)) e de outros fatores que aumentam o número ou a função dos leucócitos do hospedeiro ([Lupetti et al., 2003](#)). Por fim, a possibilidade de desenvolvimento de uma vacina antifúngica, inicialmente levantada nos anos 1960, encontrou recentemente sucesso limitado em animais ([Torosantucci et al., 2005](#), sobre a vacina da *Candida*). Espera-se que tais avanços encontrem logo seu caminho na prática clínica.

Referências e leitura complementar

- Chen, S. C., Slavin, M. A., Sorrell, T. C. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*. 2011; 71:11–41. (Revisão bastante extensa das equinocandinas, incluindo comentários sobre o fenômeno de resistência aos fármacos)
- Como, J. A., Dismukes, W. E. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N. Engl. J. Med.*. 1994; 330:263–272. (Está um pouco desatualizado, mas sua leitura com o objetivo de fazer uma revisão do cetoconazol, fluconazol e itraconazol ainda vale a pena)
- Deepe, G. S., Jr. Preventative and therapeutic vaccines for fungal infections: from concept to implementation. *Expert Rev. Vaccines*. 2004; 3:701–709. (Revisão interessante e otimista sobre a busca por vacinas antifúngicas)
- Denning, D. W. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003; 362:1.142–1.151. (Revisão geral sobre as equinocandinas, destacando seu uso clínico)

Dhankhar, S., Dhankhar, S., Kumar, M., Ruhil, S., Balhara, M., Chhillar, A. K. Analysis toward innovative herbal antibacterial and antifungal drugs. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2012; 7:242–248. (A procura por mais antifúngicos que ocorrem naturalmente continua com a identificação de novos compostos ativos em potencial)

Dodds, E. S., Drew, R. H., Perfect, J. R. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. *Pharmacotherapy*. 2000; 20:1.335–1.355. (Uma boa revisão dos antifúngicos empregados no tratamento de infecções sistêmicas; tem um tom um pouco clínico)

Gupta, A. K., Tomas, E. New antifungal agents. *Dermatol. Clin.* 2003; 21:565–576. (Revisão abrangente e completa que aborda principalmente os antifúngicos mais recentes, seus mecanismos de ação e resistência)

Hadrich, I., Makni, F., Neji, S., et al. Invasive aspergillosis: resistance to antifungal drugs. *Mycopathologia*. 2012; 174:131–141. (Principais problemas com os mecanismos de resistência do *Aspergillus* aos fármacos antifúngicos convencionais)

Hector, R. F., Bierer, D. E. New beta-glucan inhibitors as antifungal drugs. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2011; 21:1.597–1.610. (Revisão de novas patentes na área. Estritamente para aqueles que querem aprofundar-se no assunto)

Lupetti, A., Nibbering, P. H., Campa, M., et al. Molecular targeted treatments for fungal infections: the role of drug combinations. *Trends Mol. Med.* 2003; 9:269–276. (Artigo interessante e acessível que lida com a utilização da terapia antifúngica combinada. Bons diagramas)

Noel, T. The cellular and molecular defense mechanisms of the *Candida* yeasts against azole antifungal drugs. *J. Mycologie Med.* 2012; 22:173–178. (Outro artigo que discute os mecanismos de resistência, nesse caso os azóis)

Thursky, K. A., Playford, E. G., Seymour, J. F., et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections. *Intern. Med. J.* 2008; 38:496–520. (Revisão bastante extensa do tratamento das infecções fúngicas. Tom clínico)

Torosantucci, A., Bromuro, C., Chiani, P., et al. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *J. Exp. Med.* 2005; 202:597–606. (Artigo experimental que demonstra o desenvolvimento de um novo tipo de vacina eficaz contra infecções causadas por *Candida* em camundongos)

Zhang, Y., Rao, R. The V-ATPase as a target for antifungal drugs. *Curr. Protein Peptide Sci.* 2012; 13:134–140. (O título é autoexplicativo)

Recursos úteis na web

<www.doctorfungus.org>. (Excelente site patrocinado por um consórcio de companhias farmacêuticas. Aborda todos os aspectos das infecções fúngicas e da terapia farmacológica, com muitas imagens instigantes e vídeos. MUITÍSSIMO recomendado – e divertido!)

²Essa é uma situação grave e usualmente fatal, envolvendo bolhas na pele, na boca, no trato gastrointestinal, nos olhos e na genitália, frequentemente acompanhadas de febre, poliartrite e insuficiência renal.

Fármacos antiprotozoários

Considerações gerais

Os protozoários são microrganismos unicelulares eucarióticos móveis que, virtualmente, colonizaram todos os habitats e nichos ecológicos. Podem ser convenientemente classificados em quatro grupos principais com base em seu modo de locomoção: *amebas*, *flagelados* e *esporozoários* são facilmente caracterizados, mas o último grupo compreende *ciliados* e outros organismos de filiação incerta, tais como o do *Pneumocystis jirovecii*, mencionado no último capítulo. Os protozoários têm diversos comportamentos alimentares, e alguns são parasitas. Muitos possuem ciclos de vida extremamente complexos, envolvendo, por vezes, vários hospedeiros, remanescentes dos helmintos discutidos no [Capítulo 55](#).

Como grupo, os protozoários são responsáveis por uma enorme carga de doenças entre os seres humanos, bem como nas populações de animais domésticos e selvagens. A [Tabela 54.1](#) lista alguns desses microrganismos clinicamente importantes, juntamente com as doenças que causam, e uma consideração geral sobre os fármacos anti-infestantes. Neste capítulo, discutiremos, inicialmente, algumas características gerais das interações protozoário-hospedeiro e, em seguida, o tratamento de cada grupo de doenças. Tendo em vista sua importância mundial, a malária é o tema principal.

Tabela 54.1

As principais infecções protozoárias e os tratamentos farmacológicos usuais

Organismo	Doença	Tratamento farmacológico comum
Amebas		
<i>Entamoeba histolytica</i>	Disenteria amebiana	Metronidazol, tinidazol, diloxanida
Flagelados		
<i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Doença do sono	Suramina, pentamidina, melarpsol, eflornitina, nifurtimox
<i>Trypanosoma gambiense</i>		
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Doença de Chagas	Nifurtimox, benzindazol
<i>Leishmania tropica</i>	Calazar	Estibogluconato de sódio, anfotericina, isetionato de pentamidina
<i>Leishmania donovani</i>	Úlcera de Chiclero	
<i>Leishmania mexicana</i>	Espúndia	
<i>Leishmania braziliensis</i>	Ferida oriental	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vaginite	Metronidazol, tinidazol
<i>Giardia lamblia</i>	Diarreia, esteatorreia	Metronidazol, tinidazol
Esporozoários		
<i>Plasmodium falciparum</i> ^a	Malária terçã maligna	Arteméter, atovaquona, cloroquina, clindamicina, dapsona, doxiciclina, lumefantrina, mefloquina, primaquina, proguanil, pirimetamina, quinina, sulfadoxina
<i>Plasmodium vivax</i>	Malária terçã benigna	
<i>Plasmodium ovale</i>	Malária terçã benigna	
<i>Plasmodium malariae</i>	Malária quartã	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalite, malformações congênitas, doença ocular	Pirimetamina-sulfadiazina
Ciliados e outros		
<i>Pneumocystis carinii</i> ^b	Pneumonia	Cotrimoxazol, atovaquona, isetionato de pentamidina

^aVer também Tabela 53.2.

^bEsse microrganismo é de classificação incerta. Ver texto para mais detalhes e Capítulo 53 para outros comentários.

Interações hospedeiro-parasita

Os mamíferos desenvolveram mecanismos muito eficazes para se defender dos parasitas invasores, mas muitos parasitas, por sua vez, desenvolveram sofisticadas técnicas de evasão. Uma estratégia parasitária comum é refugiar-se no interior das células do hospedeiro, onde os anticorpos não podem atingi-los. A maioria dos protozoários faz isso; por exemplo, as espécies *Plasmodium* o fazem nas hemácias, as espécies *Leishmania* infectam exclusivamente os macrófagos, enquanto as espécies de tripanossomos invadem vários outros tipos de células. O hospedeiro lida com esses fugitivos intracelulares ao distribuir as células T CD8⁺ citotóxicas e a via das citocinas dos T-helper (Th)1, como interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral (TNF)- α e interferona- γ . Essas citocinas (Cap. 18) ativam os macrófagos, os quais, então, podem destruir os parasitas intracelulares.

Tal como explicado no Capítulo 6, as respostas da via Th1 podem ser reguladas negativamente pelas citocinas da via Th2 (p. ex., fator de transformação de crescimento- β , IL-4 e IL-10). Alguns parasitas intracelulares exploraram esse mecanismo ao estimularem a produção de citocinas Th2, reduzindo, assim, sua vulnerabilidade a macrófagos Th1 ativados. Por exemplo, a invasão de macrófagos por espécies de *Leishmania* induz o fator de transformação de crescimento- β , IL-10, inativa a via do complemento e infrarregula

muitos outros mecanismos intracelulares de defesa (Singh *et al.*, 2012). Mecanismos semelhantes ocorrem durante a infestação por vermes (Cap. 55).

O *Toxoplasma gondii* desenvolveu uma estratégia distinta: a *estimulação* das respostas de defesa do hospedeiro. O hospedeiro definitivo (*i. e.*, onde a recombinação sexual ocorre) desse protozoário é o gato, porém os seres humanos podem, inadvertidamente, tornar-se os hospedeiros intermediários, abrigando a forma assexuada do parasita. Nos seres humanos, o *T. gondii* infesta numerosos tipos de células e possui um estágio replicativo altamente virulento. Para garantir que o hospedeiro sobreviva, ele estimula a produção de interferona- γ , modulando as respostas mediadas por células do hospedeiro, a fim de promover o encistamento do parasita nos tecidos. O uso de análogos e/ou antagonistas das citocinas para o tratamento de doenças causadas por protozoários é uma área promissora no desenvolvimento de novos fármacos antiparasitários (Odeh, 2001).

Malária e fármacos antimaláricos

A malária¹ é causada por parasitas pertencentes ao gênero *Plasmodium*. Quatro espécies principais infectam os seres humanos: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* e *P. malariae*. Um parasita relacionado que infecta macacos, o *P. knowlesi*, também pode infectar os seres humanos e tem causado crescente preocupação em algumas regiões, como no Sudeste Asiático. Em todos os casos, o inseto vetor é a fêmea do mosquito *Anopheles*. Reproduz-se em águas estagnadas, e a doença que transmite é uma das principais causas de morte em nosso planeta.

A taxa de mortalidade mundial por malária caiu aproximadamente um quarto ao longo da última década, em grande parte devido ao aumento maciço nos gastos com campanhas de saúde pública, como o programa *Roll Back Malaria* (que é patrocinado por uma parceria de organizações internacionais, incluindo a Organização Mundial da Saúde [OMS]), mas, mesmo assim, as estatísticas globais tornam a leitura sombria. De acordo com o relatório da OMS de 2012, a malária é um problema significativo de saúde pública em mais de 100 países. Em 2010, estimavam-se 219 milhões de casos e 660.000 mortes pela doença. Mais de 90% dessas mortes ocorrem na África Subsaariana, e a maioria das vítimas é composta por crianças. Mesmo aqueles que sobrevivem podem ficar com déficit mental permanente. Outros grupos de alto risco incluem mulheres grávidas, refugiados e trabalhadores que vão para regiões endêmicas. A malária também obriga a uma enorme carga econômica nos países em que a doença é predominante.

Igualmente preocupante é o fato de a malária ter ganhado relevância em outros países nos quais não é normalmente endêmica.² Entre 2001 e 2010, a OMS registrou mais de 100.000 desses casos em mais de noventa países. Esse fenômeno se deve, em parte, às viagens internacionais, em parte à imigração de países onde a doença é endêmica e (possivelmente) em parte por causa do aquecimento global.



- A malária é causada por várias espécies de plasmódios, que são transmitidos pela fêmea do mosquito anófeles. Os esporozoítos (a forma assexuada do parasita) são introduzidos no hospedeiro pela picada do inseto, e estes se desenvolvem no fígado em:
 - esquizontes (o estágio pré-eritrocítico), que libera merozoítos – estes infectam as hemácias, formando trofozoítos móveis, os quais, após o desenvolvimento, liberam outro grupo de merozoítos que infectam outros eritrócitos, causando febre; isso constitui o ciclo eritrocítico;
 - hipnozoítos dormentes, que, posteriormente (estágio exoeritrocítico), podem liberar merozoítos.
- Os principais parasitas da malária que causam a malária terçã (“cada terceiro dia”) são:
 - *P. vivax*, que causa a malária terçã benigna
 - *P. falciparum*, que causa a malária terçã maligna; diferentemente do *P. vivax*, esse plasmódio não tem o estágio exoeritrocítico.
- Alguns merozoítos desenvolvem-se em gametócitos, as formas sexuadas do parasita. Quando ingeridos pelo mosquito, dão origem aos estágios adicionais do ciclo de vida do parasita dentro do inseto.

Os sintomas da malária incluem febre, calafrios, dores nas articulações, cefaleia, vômito repetitivo, convulsões generalizadas e coma. Os sintomas tornam-se aparentes apenas sete a nove dias depois da picada pelo mosquito infectado. De longe, o parasita mais perigoso é o *P. falciparum*.

A malária foi erradicada da maioria dos países temperados no século XX, e a OMS tentou erradicar a malária nos outros lugares usando inseticidas “residuais” poderosos e fármacos antimaláricos francamente efetivos que se tornaram disponíveis, como a **cloroquina**. No final dos anos 1950, a incidência de malária caiu de forma significativa. No entanto, durante os anos 190 tornou-se claro que a tentativa de erradicação havia falhado, devendo-se principalmente ao aumento da resistência do mosquito aos inseticidas, e do parasita aos fármacos. Infelizmente, o caso agora é que a malária reemergiu em muitos países nos quais estava previamente sob controle ou que havia sido de fato erradicada.

O ciclo de vida do parasita da malária

O ciclo de vida do parasita consiste de um ciclo sexual, que tem lugar na fêmea do mosquito *Anopheles*, e de um ciclo assexuado, que ocorre em humanos (Fig. 54.1 e o quadro “Malária”). Portanto, o mosquito, e não o homem, é o hospedeiro definitivo para o plasmódio. Na verdade, tem-se afirmado que a única função dos seres humanos é permitir ao parasita infectar mais mosquitos, para que possa ocorrer maior recombinação sexual.

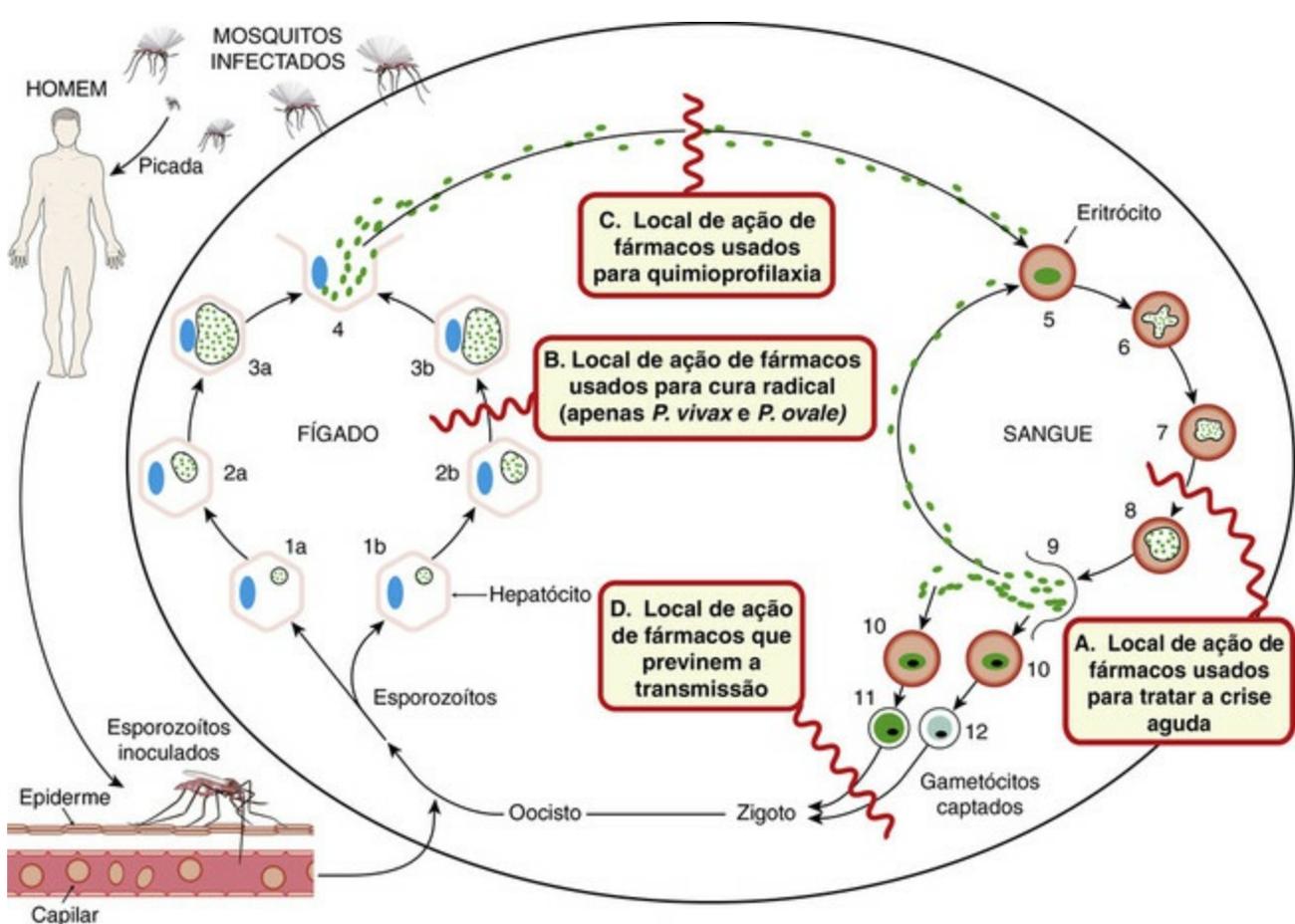


FIG. 54.1 Ciclo de vida do parasita da malária e local de ação de fármacos antimaláricos.

A infecção é iniciada pela picada de um mosquito *Anopheles* fêmea infectado, que introduz o parasita no sangue. Esse, então, entra num ciclo de pré- ou exoeritrocítico no fígado e um ciclo eritrocítico no sangue: (1a) a partir da corrente sanguínea, o esporozoíto entra nos hepatócitos (o parasita é mostrado como um pequeno círculo contendo pontos, e o núcleo dos hepatócitos, como um oval azul); (2a e 3a) o esquizonte se desenvolve nos hepatócitos; (4) esses eventualmente se rompem, liberando merozoítos (alguns podem infectar mais hepatócitos e se tornar formas latentes do parasita, hipnozoítos). (5) Os merozoítos entram nos glóbulos vermelhos e formam trofozoítos móveis (6); após divisão e multiplicação (7 e 8), os esquizontes que se desenvolvem no glóbulo vermelho eventualmente (9) rompem-se, com a liberação de mais merozoítos, cuja maioria parasita outros glóbulos vermelhos. Por vezes (10-12), os merozoítos se diferenciam em gametócitos masculinos e femininos nos glóbulos vermelhos. Esses podem constituir uma nova fonte de material infeccioso se o sangue for ingerido por outro mosquito. (1b) forma latente do parasita no fígado (hipnozoítos). (2b e 3b) Crescimento e multiplicação de hipnozoítos.

Os locais de ação dos fármacos são os seguintes. (A) Fármacos usados para tratar a crise aguda (também chamados de “agentes esquizontocidas sanguíneos” ou “fármacos para a cura supressiva ou clínica”). (B) Fármacos que afetam os hipnozoítos exoeritrocíticos e resultam numa cura “radical” de *P. vivax* e *P. ovale*. (C) Fármacos que bloqueiam a ligação entre a fase exoeritrocítica e a fase eritrocítica; são utilizados para a quimioprevenção (também denominados profiláticos causais) e previnem o desenvolvimento de crises de malária. (D) Fármacos que previnem a transmissão e, assim, impedem o aumento de reservatório humano da doença.

▼ O ciclo no mosquito envolve a fertilização do gametócito feminino pelo gametócito masculino, com a formação de um zigoto, que se desenvolve em um oocisto (esporocisto). Então, ocorre um estágio adicional de divisão e de multiplicação, levando à ruptura do esporocisto, com a liberação dos esporozoítos, que então migram para as glândulas salivares do mosquito e entram em outro hospedeiro humano com a picada do mosquito.

Quando os esporozoítos penetram no hospedeiro humano, desaparecem da corrente sanguínea no prazo de trinta minutos e entram nas células parenquimatosas do fígado, onde, nos próximos 10-14 dias, passam por uma fase *pré-eritrocítica* de desenvolvimento e de multiplicação. Em seguida, as células hepáticas com o parasita rompem-se, e uma série de novos *merozoítos* é liberada. Esses se ligam e entram nos eritrócitos, formando os parasitas intracelulares móveis denominados *trofozoítos*. Na fase eritrocítica, o parasita remodela a célula hospedeira, com a inserção de proteínas e fosfolipídeos do parasita na membrana celular do glóbulo vermelho. A hemoglobina do hospedeiro é transportada para o vacúolo alimentar do parasita, onde é digerida e oferece uma fonte de aminoácidos. A porção heme livre, que seria tóxica para o plasmódio, é tornada inofensiva por polimerização para *hemozoína*. Alguns fármacos antimaláricos agem pela inibição da enzima heme-polimerase responsável por esse passo.

▼ Em seguida à replicação mitótica, o parasita no eritrócito é denominado um *esquizonte*, e seu rápido crescimento e divisão, *esquizogonia*. Outra fase de multiplicação resulta na produção de merozoítos adicionais, que são liberados quando o eritrócito se rompe. Esses merozoítos, então, ligam-se e entram nos eritrócitos novos, e o ciclo eritrocítico começa novamente. Em algumas formas de malária, alguns esporozoítos que entram nas células hepáticas formam os *hipnozoítos*, ou formas “dormentes” do parasita, as quais podem ser reativadas meses ou anos mais tarde para continuar um *ciclo exoeritrocítico* de multiplicação.

Os parasitas da malária podem multiplicar-se no corpo a uma taxa fenomenal – um único parasita *P. vivax* pode dar origem a 250 milhões de merozoítos em 14 dias. Para apreciar a ação necessária de um fármaco antimalárico, observe que a destruição de 94% dos parasitas a cada 48 horas serve apenas para manter o equilíbrio e não vai reduzir adicionalmente seu número ou sua propensão à proliferação. Alguns merozoítos, ao entrarem nos eritrócitos, diferenciam-se nas formas masculina e feminina de *gametócitos*. Estes podem completar seu ciclo somente quando absorvidos pelo mosquito, quando ele suga o sangue do hospedeiro infectado.

Os episódios periódicos de febre que caracterizam a malária resultam da ruptura sincronizada dos eritrócitos, com a liberação dos merozoítos e de resíduos celulares. O aumento na temperatura está associado ao aumento na concentração plasmática do TNF- α . As recidivas da malária acontecem provavelmente naquelas formas de malária que têm um ciclo exoeritrocítico, porque a forma hipnozoítica dormiente no fígado pode emergir depois de intervalos de semanas ou meses para começar a infecção novamente.

▼ As apresentações características das diferentes formas da malária humana são as seguintes (Fig. 54.1, para detalhes).

- O *P. falciparum*, que tem um ciclo eritrocítico de 48 horas nos seres humanos, produz a *malária terçã maligna* – “terçã” porque se acreditava que a febre recorria a cada terceiro dia (na verdade, ela varia); “maligna” porque é a forma mais severa de malária e pode ser fatal. O plasmódio induz a adesão de moléculas nas células

infectadas, que, então, aderem aos eritrócitos não infectados, formando aglomerados (rosetas), e também aderem e se acumulam nos vasos da microcirculação, interferindo no fluxo sanguíneo tecidual e causando disfunção orgânica, incluindo insuficiência renal e encefalopatia (malária cerebral). O *P. falciparum* não possui um estágio exoeritrocítico; dessa forma, se o estágio eritrocítico for erradicado, não ocorrem recidivas.

- O *P. vivax* produz a *malária terçã benigna*, menos severa que a malária falcípara e raramente fatal. As formas exoeritrocíticas podem persistir por anos e causar recidivas.
- O *P. ovale*, que tem um ciclo de 48 horas e um estágio exoeritrocítico, é a causa de uma forma rara de malária.
- O *P. malariae* apresenta um ciclo de 72 horas, causa *malária quartã* e não possui um ciclo exoeritrocítico.

Os indivíduos que vivem em áreas em que a malária é endêmica podem adquirir imunidade natural, mas isso pode ser perdido se o indivíduo estiver ausente da área por mais de seis meses. A melhor forma de lidar com a malária é evitar as picadas de mosquito com vestuário adequado, repelentes de insetos e redes mosquiteiras. Redes de cama borrifadas com inseticida, como a permetrina, podem ser muito efetivas.

Fármacos antimaláricos

Alguns fármacos podem ser usados profilaticamente para evitar a malária ([Tabela 54.2](#)), enquanto outros estão direcionados para tratar as crises agudas. Em geral, os fármacos antimaláricos são classificados em termos da ação contra os diferentes estágios do ciclo de vida do parasita ([Fig. 54.1](#)).

Tabela 54.2

Exemplos de tratamento farmacológico e quimioprevenção da malária^a

Para tratar...	Opções típicas de fármacos
A infecção por <i>P. falciparum</i> ou por organismos desconhecidos ou mistos	Quinina + doxiciclina ou clindamicina; ou proguanil + atovoquona; ^b ou arteméter + lumefantrina ^c
A infecção com <i>P. malariae</i> , <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i>	Cloroquina, possivelmente seguida pela primaquina no caso de <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i>
Quimioprevenção (curto prazo) Quimioprevenção (longo prazo)	Proguanil + atovoquona ^b ou doxiciclina Cloroquina + proguanil; mefloquina ou doxiciclina

^aDeve-se levar em conta que esse é apenas um resumo, e não um guia definitivo para prescrição, uma vez que a combinação de fármacos recomendada varia de acordo com o paciente, a área visitada, o risco global de infecção, a presença de formas resistentes da doença e assim por diante. Essa informação se baseia nas atuais recomendações do Reino Unido (Fonte: British National Formulary 2013).

^bMalarone é uma combinação patenteada de atovoquona e cloridrato de proguanil.

^cRiamet é uma combinação patenteada de arteméter e lumefantrina.

A utilização de fármacos no tratamento da malária mudou consideravelmente nos últimos cinquenta anos devido ao desenvolvimento de resistência à cloroquina e a outras combinações previamente eficazes de fármacos (Butler *et al.*, 2010). A monoterapia foi abandonada em favor da terapia combinada com base na **artemisinina** (ACT; Tabela 54.3). Somente os fármacos antimalária de uso comum são descritos neste capítulo. Para um breve resumo dos regimes de tratamento atualmente recomendados, veja o quadro “Fármacos antimaláricos” e a Tabela 54.1. Na-Bangchang e Karbwang (2009) dão uma visão mais detalhada das atuais opções terapêuticas, bem como de sua utilização no tratamento de malária em todo o mundo.



Tratamento antimalárico e ciclo de vida do parasita

Os fármacos empregados no tratamento da malária podem ter vários locais de ação:

- Os fármacos usados para tratar a crise aguda da malária agem nos parasitas no sangue; podem curar as infecções pelos parasitas (p. ex., *Plasmodium falciparum*) que não têm um estágio exoeritrocítico.
- Os fármacos usados para quimioprevenção (profiláticos causais) agem nos merozoítos emergindo das células hepáticas.
- Os fármacos empregados na cura radical são ativos contra os parasitas no fígado.
- Alguns fármacos agem nos gametócitos e evitam a transmissão pelo mosquito.

Tabela 54.3

Alvos dos fármacos antimaláricos

Organela do parasita	Alvo	Classe química	Fármacos
Citosol	Inibe ou antagoniza o metabolismo do ácido fólico	Diaminopiridinas	Pirimetamina
		Biguanidas	Proguanil
		Sulfonas	Dapsona
		Sulfonamidas	Sulfadoxina
Mitocôndria	Bloqueia a produção de energia do transporte de elétrons	Hidroxinaptoquinonas	Atovaquona, tafenoquina, piridonas
Apicoplasto	Bloqueia a maquinaria de síntese proteica	Tetraciclina e outros	Azitromicina, doxiciclina, clindamicina, outros antibióticos
Vacúolo digestivo	Inibe a desintoxicação de heme	Quinolonas	Cloroquina, amodiaquina, mefloquina, quinina
		Arilamino álcoois	Lumefantrina
Membranas?	Inibição da ATPase dependente de Ca^{2+}	Lactonas sesquiterpênicas	Derivados da artemisinina

Obtido de [Fidock et al., 2004](#).

Fármacos usados para tratar a forma aguda

Os agentes esquizonticidas sanguíneos ([Fig. 54.1](#), local A) são usados para tratar a forma aguda, mas também produzem cura “supressiva” ou “clínica”. Eles agem nas formas eritrocíticas do plasmódio. Nas infecções pelo *P. falciparum* ou *P. malariae*, que não apresentam estágio exoeritrocítico, esses fármacos efetuem a cura; com o *P. vivax* ou o *P. ovale*, os fármacos suprimem o ataque real, mas as formas exoeritrocíticas podem reemergir posteriormente para causar recidivas.

Esse grupo de fármacos inclui:

- artemisina e compostos relacionados são derivados da erva chinesa *qinghao*, a qual, em geral, é utilizada em combinação com outros fármacos;
- *quinolina-metanóis* (p. ex., **quinina** e **mefloquina**) e várias *4-aminoquinolinas* (p. ex., **cloroquina**);
- agentes que interferem tanto na síntese de folato (p. ex., **dapsona**) quanto em sua ação (p. ex., **pirimetamina** e **proguanil**);
- **atovaquona**, que afeta a função mitocondrial.

As combinações desses agentes são empregadas com frequência. Alguns antibióticos, tais como **doxiciclina** ([Cap. 51](#)), provaram-se úteis quando combinados com os agentes citados. Apresentam efeito antiparasitário por si próprios, mas também controlam outras infecções concomitantes.

Fármacos que efetuem cura radical

Os agentes esquizonticidas teciduais efetuem cura “radical” ao erradicar os parasitas *P.*

vivax e *P. ovale* no fígado (Fig. 54.1, local B). Apenas as 8-aminoquinolinas (p. ex., **primaquina** e **tafenoquina**) possuem essa ação. Esses fármacos também destroem os gametócitos e, assim, reduzem a disseminação da infecção.

Fármacos usados para a quimioprofilaxia

Os fármacos usados para a quimioprofilaxia (também conhecidos como fármacos *profiláticos causais*; Tabela 54.2) bloqueiam a ligação entre o estágio exoeritrocítico e o estágio eritrocítico, evitando, assim, o desenvolvimento das crises de malária. A profilaxia causal verdadeira – a prevenção da infecção pela morte dos esporozoítos na entrada no hospedeiro – não é possível com os fármacos atualmente em uso, embora, no futuro, com as vacinas, mostre-se viável. A prevenção do desenvolvimento das manifestações clínicas pode ser efetuada pelos fármacos quimioprofiláticos que destroem os parasitas quando emergem do fígado após o estágio pré-eritrocítico (Fig. 54.1, local C). Os fármacos usados com esse propósito são principalmente derivados de artemisinina, cloroquina, **lumefantrina**, mefloquina, proguanil, pirimetamina, dapsona e doxiciclina. Eles são usados frequentemente em combinações.

▼ Os agentes quimioprofiláticos são administrados nos indivíduos que pretendem viajar para uma área onde a malária é endêmica. A administração deve começar uma semana antes da entrada na área e deve ser continuada por toda a estada e por pelo menos um mês depois. Nenhum regime quimioprofilático é 100% efetivo, e podem ocorrer efeitos adversos. Um problema adicional é a complexidade dos regimes, que requerem fármacos diferentes tomados em horas diferentes, e o fato de que agentes diferentes podem ser necessários para viagens com destinações diferentes. Para breve resumo dos regimes de quimioprofilaxia recomendados atualmente veja a Tabela 54.2.

Fármacos usados para evitar a transmissão

Alguns fármacos (p. ex., primaquina, proguanil e pirimetamina) também podem destruir os gametócitos (Fig. 54.1, local D), evitando a transmissão pelo mosquito e, assim, diminuindo o reservatório humano da doença – porém eles raramente são usados apenas para essa ação.

A Tabela 54.3 resume o que é conhecido sobre os alvos moleculares desses fármacos, e a Figura 54.2 mostra as estruturas químicas de alguns fármacos importantes.

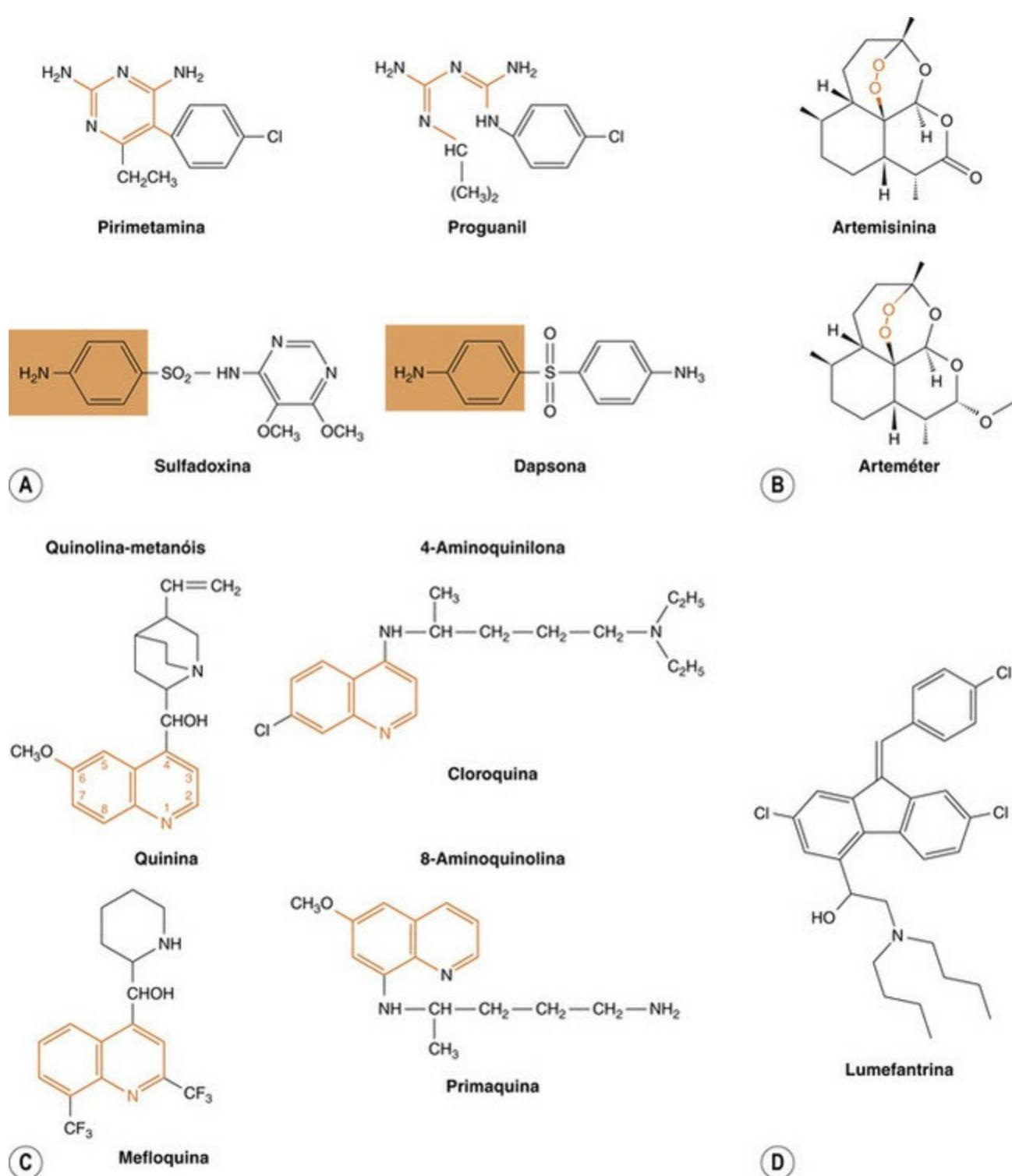


FIG. 54.2 Estrutura de alguns fármacos antimaláricos importantes.

[A] Fármacos que atuam na via do ácido fólico do plasmódio. Os antagonistas do folato (pirimetamina, proguanil) inibem a di-hidrofolato redutase; a relação entre esses fármacos e a porção peptídica é mostrada em laranja. As sulfonas (p. ex., dapsona) e as sulfonamidas (p. ex., sulfadoxina) competem com o ácido *p*-aminobenzoico pela di-hidropteroato sintetase (relação mostrada no retângulo laranja; [Cap. 50](#)). [B] A artemisinina e um derivado arteméter. Note a estrutura de ponte de endoperóxido (em laranja) que é crucial para sua ação. [C] Algumas quinolonas antimaláricas. A porção quinolônica é mostrada em laranja. [D] O arilamino álcool lumefantrina.

Cloroquina

A 4-aminoquinolina cloroquina é um fármaco antigo, dos anos 1940, porém ainda é um agente esquizonticida sanguíneo muito potente ([Fig. 54.1](#), local A), efetivo contra as

formas eritrocíticas de todas as quatro espécies de plasmódios (se sensíveis ao fármaco), porém não possui efeito algum nos esporozoítos, hipnozoítos ou gametócitos. Não possui carga elétrica em pH neutro e, assim, difunde-se livremente para o lisossomo parasitário. Em pH ácido do lisossomo, é convertida para a forma protonada, impermeável à membrana, sendo “aprisionada” dentro do parasita. Sua principal ação antimalárica deriva da inibição da heme-polimerase, a enzima que polimeriza o heme livre tóxico em hemozoína. Isso envenena o parasita e evita que utilize os aminoácidos da proteólise da hemoglobina. A cloroquina também é usada como fármaco antirreumatoide modificador da doença (Cap. 26) e também apresenta algumas ações quinidina-símile no coração (Cap. 21).

Resistência

Atualmente, o *P. falciparum* é resistente à cloroquina na maior parte do mundo. A resistência parece resultar do efluxo acentuado do fármaco das vesículas parasitárias, como resultado das mutações nos genes transportadores do plasmódio (Baird, 2005). A resistência do *P. vivax* à cloroquina também é um problema crescente em muitas partes do mundo.

Administração e aspectos farmacocinéticos

Em geral, a cloroquina é administrada oralmente, mas a malária falcípara severa pode ser tratada por injeções intramusculares ou subcutâneas frequentes de pequenas doses, ou pela infusão intravenosa contínua lenta. Após a administração da dose oral, é completamente absorvida e extensamente distribuída nos tecidos, concentrando-se nos eritrócitos parasitados. A liberação dos tecidos e dos eritrócitos infectados é lenta. O fármaco é metabolizado no fígado e eliminado na urina, 70% como fármaco inalterado e 30% como metabólitos. A eliminação é lenta, com a fase principal possuindo meia-vida de cinquenta horas, e algum resíduo persiste por semanas ou meses.

Efeitos adversos

A cloroquina tem poucos efeitos adversos quando administrada com a finalidade de quimioprolifaxia. No entanto, esses efeitos, incluindo náuseas e vômitos, tonturas e turvação da visão, cefaleia e sintomas de urticária, podem ocorrer quando doses maiores são administradas para tratar as crises agudas de malária. Algumas vezes, as doses maiores também resultaram em retinopatias e perda da audição. As injeções em *bolus* intravenoso de cloroquina podem causar hipotensão e, se doses elevadas forem usadas, disritmias fatais. A cloroquina é considerada segura para uso por mulheres grávidas.

A **amodioquina** tem ação muito semelhante à da cloroquina. Foi retirada do mercado alguns anos atrás, devido ao risco de agranulocitose, porém agora está reintroduzida em diversas áreas do mundo em que a resistência à cloroquina é endêmica.

Quinina

A **quinina** é um derivado da casca da *cinchona*. Tem sido usada no tratamento das

“febres” desde o século XVI, quando a casca, que vinha do Peru, era levada para a Europa por missionários jesuítas. Trata-se de um fármaco esquizonticida sanguíneo efetivo contra as formas eritrocíticas de todas as quatro espécies de plasmódios (Fig. 54.1, local A), mas não tem efeito nas formas exoeritrocíticas ou nos gametócitos do *P. falciparum*. Seu mecanismo de ação é idêntico ao da cloroquina, porém a quinina não está tão extensamente concentrada no plasmódio quanto a cloroquina, então outros mecanismos também podem estar envolvidos. Com a emergência e a disseminação da resistência à cloroquina, agora a quinina é o agente quimioterápico principal para o *P. falciparum* em certas zonas do mundo. Outras ações farmacológicas no tecido do hospedeiro incluem ação depressora sobre o coração, efeito ocitócico leve no útero gravídico, discreta ação bloqueadora na junção neuromuscular e fraco efeito antipirético.

Tem-se desenvolvido algum grau de resistência à quinina, conferido pela expressão aumentada dos transportadores para efluxo do fármaco nos plasmódios.

Aspectos farmacocinéticos

A quinina é bem absorvida e usualmente administrada por via oral pelo período de sete dias, porém também pode ser administrada por infusão intravenosa lenta nas infecções severas pelo *P. falciparum* e nos pacientes que estejam vomitando. Uma dose inicial maior pode ser necessária, porém a administração de *bolus* intravenoso está contraindicada, em razão do risco de disritmias cardíacas. A meia-vida do fármaco é de dez horas; ele é metabolizado no fígado e os metabólitos são eliminados na urina cerca de 24 horas depois.

Efeitos adversos

A quinina tem gosto amargo, e a adesão ao tratamento por via oral é frequentemente pequena.³ É irritante para a mucosa gástrica e pode causar náuseas e vômitos. Se a concentração plasmática exceder 30-60 $\mu\text{mol/l}$, é provável que ocorra “cinchonismo” – caracterizado por náuseas, tonturas, zumbido, cefaleia e turvação da visão. Os níveis plasmáticos excessivos de quinina podem resultar em hipotensão, disritmias cardíacas e alterações graves no sistema nervoso central (SNC), tais como delírio e coma.

Outras reações adversas infrequentes que foram relatadas são as discrasias sanguíneas (especialmente trombocitopenia) e reações de hipersensibilidade. A quinina pode estimular a liberação de insulina. Os pacientes com parasitemia marcante causada por *falciparum* podem apresentar glicemia baixa por essa razão e também pelo consumo de glicose pelo parasita. Isso torna difícil o diagnóstico diferencial entre coma causado por malária cerebral e coma hipoglicêmico. Um resultado raro do tratamento da malária com quinina, ou do uso errático e inapropriado de quinina, é a *febre das águas negras*, uma situação grave e frequentemente fatal em que a anemia hemolítica aguda está associada à insuficiência renal.

Mefloquina

A mefloquina (Fig. 54.2) é um composto esquizonticida sanguíneo ativo contra o *P.*

falciparum e o *P. vivax* (Fig. 54.1, local A); todavia, não possui efeito nas formas hepáticas dos parasitas; assim, o tratamento das infecções pelo *P. vivax* deve ser seguido por um período de uso de primaquina para erradicar os hipnozoítos. A mefloquina age da mesma maneira que a quinina e, com frequência, é combinada com a pirimetamina.

A resistência à mefloquina no *P. falciparum* ocorreu em algumas áreas – particularmente no sudeste da Ásia –, acreditando-se que seja causada, como ocorre com a quinina, pelo aumento da expressão no parasita dos transportadores para efluxo do fármaco.

Aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos

A mefloquina é administrada por via oral, sendo rapidamente absorvida. Tem início de ação lento e meia-vida plasmática muito longa (até 30 dias), o que pode ser o resultado da ciclagem êntero-hepática ou do armazenamento tecidual.

Quando a mefloquina é usada no tratamento da crise aguda, cerca de 50% dos indivíduos queixam-se de alterações gastrointestinais. Pode ocorrer toxicidade temporária sobre o SNC – desequilíbrio, confusão, disforia e insônia – e há alguns relatos de condução atrioventricular aberrante e de doenças de pele sérias, porém infrequentes. Raramente a mefloquina pode provocar reações neuropsiquiátricas graves. A mefloquina está contraindicada em mulheres grávidas ou naquelas que desejem engravidar em até três meses depois da interrupção do uso do fármaco, por causa de sua longa meia-vida e da incerteza de seu potencial teratogênico. Quando usada para quimioprofilaxia, as ações adversas são usualmente mais brandas, porém o fármaco não deve ser usado dessa maneira a não ser que haja elevado risco de malária resistente à cloroquina.

Lumefantrina

Esse fármaco arilamino álcool está relacionado com um composto mais antigo, a halofantrina, que raramente é utilizada hoje em dia. A lumefantrina nunca é administrada de forma isolada, mas sempre em combinação com o **arteméter**. Seu mecanismo de ação provavelmente consiste em prevenir a desintoxicação do parasita pelo heme. A farmacocinética da combinação é complexa, e o leitor deve consultar [Ezzet et al. \(1998\)](#) para maiores detalhes. Os efeitos adversos da combinação podem incluir sintomas gastrointestinais e também sobre o SNC.

Fármacos que alteram o metabolismo do folato

As sulfonamidas e as sulfonas, usadas como fármacos antibacterianos (Cap. 51), inibem a síntese do folato pela competição com o ácido *p*-aminobenzoico. A pirimetamina e o proguanil inibem a di-hidrofolato redutase, impedindo a utilização do folato na síntese de DNA. Juntas, causam bloqueio da via do folato em pontos diferentes, apresentando, dessa maneira, ação sinérgica.

A principal sulfonamida empregada no tratamento da malária é a **sulfadoxina**, e a única sulfona usada é a dapsona. Os detalhes desses fármacos estão apresentados no [Capítulo 50](#). As sulfonamidas e as sulfonas são ativas contra as formas eritrocíticas do *P.*

falciparum, porém são menos ativas contra as formas do *P. vivax*; elas não apresentam atividade contra as formas esporozoíticas ou hipnozoíticas dos plasmódios. A combinação pirimetamina-sulfadoxina foi amplamente usada no tratamento da malária resistente à cloroquina, porém, em muitas áreas, desenvolveu-se resistência contra ela.

A pirimetamina é similar em estrutura à **trimetoprima** (Cap. 51). A estrutura do proguanil é diferente, porém seu metabólito (ativo) pode assumir configuração similar. Ambos os fármacos têm maior afinidade pela enzima plasmódica do que pela humana. Eles apresentam ação lenta contra as formas eritrocíticas do parasita (Fig. 54.1, local A), e acredita-se que o proguanil tenha efeito adicional no estágio hepático inicial (1a a 3a na Fig. 54.1), porém não nos hipnozoítos do *P. vivax* (Fig. 54.1, local B). A pirimetamina é usada apenas em combinação com a dapsona ou com uma sulfonamida.

Aspectos farmacocinéticos

Tanto a pirimetamina quanto o proguanil são administrados por via oral e são bem absorvidos, embora lentamente. A pirimetamina tem meia-vida plasmática de quatro dias, e as concentrações plasmáticas “supressivas” efetivas podem atuar até por 14 dias; ela é administrada uma vez por semana. A meia-vida do proguanil é de 16 horas. Trata-se de um pró-fármaco metabolizado no fígado para sua forma ativa, a cicloguanila, que é eliminada principalmente na urina. Deve ser administrado diariamente.

Efeitos adversos

Esses fármacos apresentam poucos efeitos adversos quando usados cuidadosamente nas doses terapêuticas. Doses maiores da combinação pirimetamina-dapsona podem causar reações sérias, como anemia hemolítica, agranulocitose e alveolite esinofílica. A combinação pirimetamina-dapsona pode causar reações cutâneas sérias, discrasias sanguíneas e alveolite alérgica, não sendo mais recomendada para quimioprofilaxia. Em doses elevadas, a pirimetamina pode inibir a di-hidrofolato redutase dos mamíferos e causar *anemia megaloblástica* (Cap. 25); suplementos de ácido fólico devem ser administrados se esse fármaco for usado durante a gravidez. A resistência aos fármacos antifolatos surge de mutações puntiformes isoladas nos genes que codificam a di-hidrofolato redutase parasitária.

Primaquina

A primaquina é uma 8-aminoquinolina (em geral, disponível apenas entre os fármacos clinicamente antimaláricos) que se mostra ativa sobre os hipnozoítos hepáticos (Fig. 54.2). A **etaquina** e a tafenoquina são os análogos mais ativos e mais lentamente metabolizados da primaquina. Podem efetuar a cura completa daquelas formas de malária em que os parasitas têm um estágio dormente no fígado – *P. vivax* e *P. ovale*. A primaquina não afeta os esporozoítos e exerce pouca ou nenhuma ação no estágio eritrocítico do parasita. No entanto, possui ação gameticida e é o fármaco antimalárico mais efetivo para *evitar a transmissão* das quatro espécies de plasmódios. Com frequência, é quase sempre usada em combinação com outro fármaco, usualmente a cloroquina. A

resistência à primaquina é rara, embora se tenha relatado evidência de sensibilidade diminuída de algumas cepas de *P. vivax*. A farmacologia da primaquina e dos fármacos similares foi revisada por [Shanks et al. \(2001\)](#).

Aspectos farmacocinéticos

A primaquina é administrada oralmente e é bem absorvida. Seu metabolismo é rápido, e muito pouco do fármaco está presente no corpo depois de 10-12 horas. A meia-vida é de 3-6 horas. A tafenoquina é degradada mais lentamente e, assim, apresenta a vantagem de poder ser administrada em dose semanal.

Efeitos adversos

Quando usada na dosagem terapêutica normal, a primaquina provoca poucos efeitos adversos na maioria dos pacientes. Podem ocorrer sintomas gastrointestinais relacionados à dosagem, e doses maiores podem causar metemoglobinemia com cianose.

Esse fármaco antimalárico pode, entretanto, causar hemólise em indivíduos com condição metabólica genética ligada ao cromossomo X nos eritrócitos, a *deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase* (Cap. 11). Quando essa deficiência está presente, os eritrócitos não são capazes de regenerar a NADPH, sendo sua concentração reduzida pelos derivados metabólicos oxidantes da primaquina. Como consequência, as funções metabólicas dos eritrócitos são comprometidas e ocorre hemólise. A deficiência da enzima ocorre em até 15% dos homens negros e também é bastante comum em alguns outros grupos étnicos. A atividade da glicose 6-fosfato desidrogenase deve ser avaliada antes da administração da primaquina.

Artemisinina e compostos relacionados

A importância desse grupo é que, muitas vezes, são os únicos fármacos capazes de tratar, de modo eficaz, *P. falciparum* resistentes. Essas lactonas sesquiterpênicas são derivadas da erva *qinghao*, um medicamento chinês tradicional para febres. O nome científico, conferido à erva por Linnaeus, é *Artemisia*.⁴ A artemisinina, um extrato químico pouco solúvel da *Artemisia*, é um esquizonticida sanguíneo de rápida atuação, mostrando-se efetivo no tratamento da crise aguda de malária (incluindo a malária resistente à cloroquina e a malária cerebral). Os derivados de artemisinina, que incluem o **artesunato** (um derivado solúvel em água, disponível em alguns países) e o **arteméter**, têm maior atividade e melhor absorção. Esses compostos são concentrados nos eritrócitos infectados. O mecanismo de ação provavelmente se dá através da inibição da ATPase dependente de Ca^{2+} do parasita ([Eckstein-Ludwig et al., 2003](#)), e é provável que a “ponte de endoperóxido” incomum desse fármaco ([Fig. 54.2](#)) demande “ativação” na presença de ferro intracelular antes de exercer seus efeitos. Esses fármacos não têm efeitos nos hipnozoítos hepáticos. A artemisinina pode ser administrada por via oral, intramuscular ou por supositório; o arteméter, por via oral ou intramuscular; e o artesunato, por via intramuscular ou intravenosa. São rapidamente absorvidos e amplamente distribuídos, e são convertidos no fígado para o metabólito ativo di-hidroartemisinina. A meia-vida da

artemisinina é de aproximadamente quatro horas; do artesunato, de 45 minutos; e do arteméter, de 4-11 horas.

Há poucos efeitos adversos. Houve relatos de bloqueio cardíaco transitório, queda na contagem neutrofílica sanguínea e breves episódios de febre. Nos estudos com animais, a artemisinina provoca lesão não usual em alguns núcleos do tronco cerebral, particularmente naqueles envolvidos na função auditiva; entretanto, não há incidência relatada de neurotoxicidade nos seres humanos. Até agora, a resistência não tem sido um problema, mas relatos recentes sugerem que o parasita, em algumas áreas do mundo, está se tornando menos sensível a esses fármacos. Em estudos realizados com roedores, a artemisinina potencializou os efeitos da mefloquina, primaquina e tetraciclina; foi sinérgica com a cloroquina; e antagonizou as sulfonamidas e os antagonistas dos folatos. Por essa razão, os derivados da artemisinina são frequentemente usados em combinação com outros fármacos antimaláricos; por exemplo, com frequência o arteméter é administrado em combinação com lumefantrina.

Em ensaios aleatórios, as artemisininas curaram crises de malária, incluindo a malária cerebral, mais rapidamente e com menos efeitos adversos que outros agentes antimaláricos. A artemisinina e seus derivados se mostram efetivos contra o *P. falcifarum* resistente a múltiplos fármacos na África subsaariana e, combinados com a mefloquina, contra o *P. falcifarum* multifármaco-resistente no sudeste da Ásia.

Atovaquona

A **atovaquona** é um fármaco hidroxinaftoquinonônico usado profilaticamente para evitar a malária e tratar os casos resistentes a outros fármacos. Atua primariamente inibindo a cadeia de transporte mitocondrial de elétrons do parasita, possivelmente imitando o substrato natural ubiquinona. Em geral, a atovaquona é usada em combinação com o fármaco antifolato proguanil, pois atuam juntos na obtenção de um efeito antimalárico sinérgico. O mecanismo subjacente a esse efeito não é conhecido, porém a sinergia é específica para esses dois fármacos, porque outros fármacos antifolato ou inibidores do transporte de elétrons não provocam esse efeito. Quando combinada com o proguanil, a atovaquona é francamente efetiva e bem tolerada. Poucos efeitos adversos de tal combinação de tratamento foram relatados, porém podem ocorrer dor abdominal, náuseas e vômitos. As mulheres grávidas ou lactantes não devem receber atovaquona. A resistência à atovaquona é rápida e resulta de mutação puntiforme isolada no gene para o citocromo b. A resistência ao tratamento combinado com a atovaquona e o proguanil é menos comum.

Novos fármacos antimaláricos em potencial

A malária tem sido apelidada de “doença reemergente”, em grande parte por causa do contínuo desenvolvimento de cepas resistentes do parasita. A investigação de novos fármacos é urgente e tem havido alguns progressos nesse domínio, tanto na procura de novas entidades ([Muregi et al., 2012](#); [Tschan et al., 2012](#)) quanto em melhor compreensão dos aspectos farmacocinéticos dos medicamentos atuais ([Na-Bangchang e Karbwang,](#)

2009), permitindo melhores regimes de tratamento. Contudo, talvez o avanço mais significativo tenha sido a aplicação da síntese biológica para resolver o problema de produção de artemisinina. Comprovadamente, é difícil sintetizar a artemisinina por meio de técnicas químicas convencionais, sendo igualmente difícil sua colheita em grandes quantidades. A utilização de leveduras geneticamente modificadas transfectadas com genes de *Artemisia* tornou possível a produção de grandes quantidades do precursor *ácido artemisínico*, facilmente convertido em *artemisinina* (Paddon *et al.*, 2013). Essa técnica inovadora deve aliviar a desanimadora escassez do fármaco.

As perspectivas de uma vacina eficaz contra a malária têm aumentado significativamente na última década, e alguns candidatos têm sido submetidos a ensaios clínicos. A discussão vai para além do âmbito do presente capítulo, mas recomenda-se a leitura de Schwarz *et al.* (2012) e Epstein e Richie (2013) para mais informações.

Amebíase e fármacos amebicidas

O principal microrganismo nesse grupo, de nosso interesse, é a *Entamoeba histolytica*, agente causador da amebíase, que pode manifestar-se como uma colite severa (*disenteria*) e, algumas vezes, com abscessos hepáticos.



Fármacos antimaláricos

- A **cloroquina** é um esquizonticida sanguíneo que é concentrado no parasita e inibe a heme-polimerase. Ativa por via oral; tem meia-vida de cinquenta horas. Efeitos adversos: alterações gastrointestinais, tonturas e urticária. As injeções em *bolus* intravenoso podem causar disritmias. Atualmente, a resistência é comum.
 - A **quinina** é um esquizonticida sanguíneo. Pode ser administrada por via oral ou intravenosa; tem meia-vida de dez horas. Efeitos adversos: alterações do trato gastrointestinal, zumbido, visão turva e, em doses maiores, disritmias e alterações do sistema nervoso central. Usualmente, é administrada em tratamento combinado com:
 - **pirimetamina**, antagonista do folato que age como esquizonticida sanguíneo lento (oralmente ativo; meia-vida de quatro dias) e também
 - **dapsona**, sulfona (oralmente ativa; meia-vida de 24-48 horas), ou
 - **sulfadoxina**, sulfonamida de ação prolongada (oralmente ativa; meia-vida de sete a nove dias).
- O **proguanil**, um antagonista do folato, é um esquizonticida sanguíneo lento com alguma ação nas formas hepáticas primárias do *P. vivax*. Oralmente ativo; meia-vida de 16 horas.
- A **mefloquina** é um agente esquizonticida sanguíneo ativo contra o *P. falciparum* e o *P. Vivax*, e age inibindo a heme-polimerase parasitária. Oralmente ativa; tem meia-vida de 30 dias. O início da ação é lento. Efeitos adversos: alterações gastrointestinais, neurotoxicidade e problemas psiquiátricos.
- A **primaquina** é efetiva contra os hipnozoítos hepáticos, além de ativa contra os gametócitos. Oralmente ativa; tem meia-vida de 36 horas. Efeitos adversos: alterações do trato gastrointestinal e, com doses maiores, metemoglobinemia. Hemólise eritrocítica nos indivíduos com deficiência genética de glicose-6-fosfato

desidrogenase.

- Os derivados da **artemisinina** são amplamente usados em combinação com outros fármacos, como a **lumefantrina**. São agentes esquizonticidas sanguíneos de rápida atuação, efetivos tanto contra *P. falcifarum* quanto contra *P. vivax*.
- O **artesunato** é hidrossolúvel e pode ser administrado oralmente ou por vias intravenosa, intramuscular ou retal. Os efeitos adversos são raros. A resistência até o momento é incomum.
- A **atovaquona** (em combinação com o **proguanil**) é usada para prevenção e tratamento de malária aguda, não complicada pelo *P. falcifarum*. A combinação de fármacos é efetiva por via oral. É administrada em intervalos regulares durante três a quatro dias. Efeitos adversos: diarreia, náuseas e vômitos. A resistência à **atovaquona** desenvolve-se rapidamente se for administrada de forma isolada.

▼ A infecção é encontrada em todo o mundo, embora seja mais frequente nos climas mais quentes. Acredita-se que aproximadamente 500 milhões de pessoas abriguem a doença, resultando em cerca de 40.000 a 100.000 mortes por ano (Stanley 2003). Considera-se que essa seja a segunda principal causa de morte por doenças parasitárias em todo o mundo.

O microrganismo tem ciclo de vida simples, e os seres humanos são os hospedeiros principais. A infecção, em geral disseminada por falta de higiene, segue-se à ingestão dos cistos maduros na água ou no alimento contaminado com fezes humanas. Os cistos infectantes passam para o cólon, onde se desenvolvem em *trofozoítos*. Esses microrganismos móveis aderem às células epiteliais do cólon, utilizando lecitina que contém galactose na membrana da célula do hospedeiro, onde os trofozoítos alimentam-se, multiplicam-se, tornam-se císticos e, eventualmente, saem nas fezes, completando, assim, seu ciclo de vida. Alguns indivíduos são “portadores” assintomáticos e abrigam o parasita sem desenvolver a doença, mas os cistos estão presentes em suas fezes e podem infectar outros indivíduos. Os cistos podem sobreviver fora do corpo por pelo menos uma semana em ambiente úmido e fresco.

O trofozoíto lisa as células da mucosa do cólon (por isso “histolítica”), usando proteases, os *amebaporos* (peptídeos que formam poros nas membranas celulares), ou por induzir a apoptose da célula do hospedeiro. O microrganismo, então, invade a submucosa, onde secreta fatores que modificam a resposta do hospedeiro, o que, se assim não fosse, seria fatal para o parasita. É esse processo que produz a diarreia sanguinolenta característica e a dor abdominal, embora a infecção abdominal crônica possa estar presente na ausência de disenteria. Em alguns indivíduos, um *granuloma amebiano* (ameboma) pode estar presente na parede intestinal. Os trofozoítos também podem migrar através do tecido intestinal lesado para o sangue portal e, assim, para o fígado, dando origem ao sintoma extraintestinal mais comum da doença: os abscessos hepáticos amebianos.

O uso de fármacos para tratar essa situação depende amplamente do local e do tipo de

infecção. Os fármacos de escolha para as várias formas de amebíase são os seguintes:

- **metronidazol** (ou **tinidazol**), seguido de **diloxanida** para a amebíase intestinal invasiva aguda, que resulta em disenteria amebiana severa aguda;
- diloxanida para amebíase intestinal crônica;
- metronidazol, seguido de diloxanida, para amebíase hepática;
- diloxanida para o estado de portador.

Esses agentes são frequentemente usados em combinação.

Metronidazol

O metronidazol destrói os trofozoítos da *E. histolytica*, porém não tem efeito sobre os cistos. Trata-se do fármaco de escolha para a amebíase invasiva do intestino ou do fígado, porém mostra-se menos efetivo contra os microrganismos na luz do intestino. O metronidazol é ativado pelos microrganismos anaeróbicos para um composto que danifica o DNA, provocando, então, apoptose em células parasitárias.

Em geral, o metronidazol é administrado por via oral e é completamente absorvido. Preparações retais e intravenosas também estão disponíveis. É rapidamente distribuído pelos tecidos, atingindo concentrações elevadas nos líquidos corporais, incluindo o líquido cerebrospinal. Uma parte é metabolizada, porém a maior parte é eliminada na urina.

Os *efeitos adversos* são leves. O fármaco deixa um sabor metálico e amargo na boca, porém, em doses terapêuticas, provoca poucos efeitos adversos. Foram relatadas alterações gastrointestinais menores, bem como sintomas do SNC (tonturas, cefaleia, neuropatias sensitivas). O fármaco provoca reação semelhante ao dissulfiram com o álcool (**Cap. 49**), o qual deve ser estritamente evitado. O metronidazol não deve ser usado na gravidez.

O tinidazol é similar ao metronidazol em seu mecanismo de ação e nos efeitos adversos, porém é eliminado mais lentamente, com meia-vida de 12-14 horas.

Diloxanida

A diloxanida ou, mais comumente, seu éster insolúvel, o furoato de diloxanida, é o fármaco de escolha no caso do paciente infectado assintomático e, com frequência, é administrada preventivamente, após a doença ter sido revertida com o metronidazol. Ambos os fármacos têm ação amebicida direta, afetando os parasitas antes do encistamento. O furoato de diloxanida é administrado oralmente e age sem ser absorvido. Tem excelente perfil de segurança, mas pode haver efeitos gastrointestinais adversos ou outros efeitos.

Outros fármacos que eventualmente são usados incluem o antibiótico **paromomicina**.

Tripanossomíase e fármacos tripanossomicidas

Os tripanossomos pertencem ao grupo dos protozoários flagelados patogênicos. Dois subtipos de *Trypanosoma brucei* (*rhodesiense* e *gambiense*) causam a doença do sono na

África (também chamado *HAT* – tripanossomíase humana africana). Na América do Sul, outra espécie, o *Trypanosoma cruzi*, provoca a *doença de Chagas* (também conhecida como tripanossomíase americana). Praticamente eliminada em 1960, a HAT ressurgiu. Em 2009, a OMS estimou cerca de 30.000 casos, com cerca de 70 milhões de pessoas em risco de contrair a doença do sono. A doença causada pelo *T. b. rhodesiense* é a forma mais agressiva. Instabilidade social, fome e AIDS incentivam a disseminação da doença, por reduzir as hipóteses de distribuição de medicamentos ou porque os pacientes são imunocomprometidos. No entanto, apesar disso, a incidência parece estar diminuindo. Em relação às infecções por tripanossoma, essas também representam elevado risco para os animais e, portanto, têm impacto secundário sobre a saúde e o bem-estar humano.



Fármacos usados na amebíase

A amebíase é causada pela infecção por *E. histolytica*, que acarreta disenteria e abscessos hepáticos. O microrganismo pode apresentar-se na forma invasiva móvel ou como cisto. Os principais fármacos são os seguintes:

- **Metronidazol** administrado oralmente (meia-vida de sete horas). Ativo para a forma invasiva no intestino e no fígado, porém não para os cistos. Efeitos adversos (raros): alterações gastrointestinais e sintomas do sistema nervoso central. O **tinidazol** é semelhante.
- A **diloxanida** é administrada oralmente sem efeitos adversos sérios. É ativa, enquanto não absorvida, contra a forma não invasiva, no trato gastrointestinal.

▼ O vetor da HAT é a mosca tsé-tsé. Em ambos os tipos da doença, há uma lesão local inicial de entrada, que pode (no caso do *T. b. rhodesiense*) desenvolver uma ferida dolorosa (úlceras). A isso, seguem-se surtos de parasitemia e febre, à medida que o parasita vai penetrando no sistema hemolinfático. A lesão dos órgãos é causada pelos parasitas e pelas toxinas que eles liberam na segunda fase da doença. Esta se manifesta como “doença do sono” quando o parasita atinge o SNC, causando sonolência e colapso neurológico progressivo. Quando são deixadas sem tratamento, essas infecções são fatais.

O *T. cruzi* é transmitido por outros insetos hematófagos, incluindo os “barbeiros”. As fases iniciais da infecção são semelhantes, mas os parasitas podem danificar coração, músculos e, por vezes, fígado, baço, ossos e intestinos. Muitas pessoas têm infecções crônicas, mas a taxa de cura é boa se o tratamento começar logo após a infecção.

Os principais fármacos usados para a doença do sono africana são a **suramina**, sendo a **pentamidina** uma alternativa, no estágio hemolinfático da doença, e o arsênico **melarsoprol** no estágio tardio, com o envolvimento do SNC, e a **eflornitina** (Burchmore *et al.*, 2002; Burri & Brun, 2003). Todos têm efeitos adversos tóxicos. O **nifurtimox**, a

eflornitina e o **benznidazol** são usados na doença de Chagas; todavia, não há tratamento realmente efetivo para essa forma de tripanossomíase.

Suramina

A suramina foi introduzida no tratamento da tripanossomíase em 1920. Esse fármaco liga-se firmemente às proteínas plasmáticas do hospedeiro, e o complexo entra no tripanossomo por endocitose, de onde é liberado pelas proteases lisossômicas. Ele inibe as principais enzimas parasitárias, induzindo a destruição gradual das organelas, de forma que os microrganismos são eliminados da circulação após um breve intervalo.

O fármaco é administrado por injeção intravenosa lenta. A concentração sanguínea cai rapidamente nas primeiras horas e mais lentamente ao longo dos dias seguintes. Uma concentração residual permanece por três a quatro meses. A suramina tende a se acumular no fagócito mononuclear e nas células do túbulo proximal do rim.

Os efeitos adversos são comuns. A suramina é relativamente tóxica, particularmente em um paciente desnutrido, e o principal órgão é o rim. Muitos outros efeitos adversos de desenvolvimento lento relatados incluem atrofia óptica, insuficiência suprarrenal, erupções cutâneas, anemia hemolítica e agranulocitose. Alguns indivíduos apresentam reação idiossincrática imediata à injeção de suramina, que pode incluir náuseas, vômitos, choque, convulsões e perda de consciência.

Pentamidina

A pentamidina exerce ação tripanossomicida direta *in vitro*. É rapidamente captada pelos parasitas por um transportador dependente de energia de alta afinidade e acredita-se que interaja com seu DNA. O fármaco é administrado por via intravenosa ou por injeção intramuscular profunda, em geral diariamente, por 10-15 dias. Após a absorção do local da injeção, liga-se fortemente aos tecidos (especialmente ao rim) e é eliminada lentamente; somente 50% de uma dose é eliminada em cinco dias. Concentrações relativamente elevadas do fármaco persistem no rim, no fígado e no baço por vários meses, porém ela não atravessa a barreira hematoencefálica. Também é ativa em pneumonia por *Pneumocystis* (Cap. 51). Sua utilidade é limitada por seus efeitos adversos – provoca imediata diminuição na pressão sanguínea, com taquicardia, falta de ar e vômito, além de toxicidade séria tardia, como lesão renal, comprometimento hepático, discrasias sanguíneas e hipoglicemia.

Melarsoprol

▼ Esse é um composto arsênico orgânico utilizado principalmente quando o SNC foi atingido. É administrado por via intravenosa e penetra no SNC em concentrações elevadas, onde será capaz de destruir o parasita. Trata-se de um fármaco altamente tóxico que produz muitos efeitos adversos, incluindo encefalopatia e, algumas vezes, morte imediata. Por isso, somente é administrado sob estrita supervisão.

Eflornitina

▼ A eflornitina inibe a enzima *ornitina descarboxilase* do parasita. Mostra boa atividade sobre o *T. b. gambiense* e é usada como apoio para o melarsoprol, embora, infelizmente, tenha atividade limitada contra o *T. b. rhodesiense*. Os efeitos adversos são comuns e podem ser graves, porém são prontamente revertidos quando o tratamento é interrompido.

Há urgente necessidade de novos agentes para tratar algumas infecções causadas por tripanossomas, parcialmente em virtude da toxicidade dos fármacos existentes e parcialmente em virtude do desenvolvimento de resistência aos fármacos. Há alguns motivos para otimismo, e novos agentes e novas modalidades de tratamento podem tornar-se realidade no médio prazo (Barrett, 2010; Brun *et al.*, 2011).

Outras infecções causadas por protozoários e fármacos utilizados em seu tratamento

Leishmaniose

Os microrganismos leishmânia são protozoários flagelados, e a *leishmaniose*, a infecção por eles causada, é transmitida pelo flebotomíneo. De acordo com a OMS (referente a 2013), a incidência da doença está aumentando, com cerca de 1,3 milhão de novos casos e 20.000-30.000 mortes registradas a cada ano. Com o aumento das viagens internacionais, a leishmaniose vem sendo importada para novas áreas, e infecções oportunistas têm sido reportadas (particularmente em pacientes com AIDS).

▼ O vetor é o flebotomíneo fêmea. O parasita existe na forma flagelada (promastigota) no intestino do inseto infectado, e na forma intracelular não flagelada (amastigote) nos fagócitos mononucleares do hospedeiro mamífero infectado. Nessas células, o parasita desenvolve-se em fagolisossomas modificados. Promovem uma série de contramedidas (Singh *et al.*, 2012), favorecem a geração de citocinas Th2 e subvertem os sistemas microbicidas do macrófago, de modo a assegurar sua sobrevivência. Os amastigotas se multiplicam e, eventualmente, a célula infectada libera uma nova geração de parasitas no sistema hemolinfático, onde podem infectar mais macrófagos e possivelmente outras células.

Existem diferentes espécies de *Leishmânia* em diferentes áreas geográficas, provocando manifestações clínicas distintas (Tabela 54.1). As apresentações típicas incluem:

- a *forma cutânea*, que se apresenta como uma ferida desagradável (“chaga oriental”, “úlceras de Chiclero” e outros nomes) e pode curar-se espontaneamente, embora, eventualmente, deixe cicatriz. Essa é a forma mais comum, sendo encontrada no continente americano, em alguns países do Mediterrâneo e em determinadas zonas da Ásia Central;

- uma *forma mucocutânea* (“espúndia” e outros nomes), que se apresenta como grandes úlceras das membranas mucosas da boca, do nariz e da garganta; a maioria dos casos é vista na América do Sul;
- uma *forma visceral* grave (“calazar” e outros nomes), em que o parasita se dissemina na corrente sanguínea, provocando hepatomegalia, esplenomegalia, anemia e febre intermitente. Essa manifestação é encontrada principalmente no subcontinente indiano e na África Ocidental.

Os principais medicamentos utilizados na leishmaniose visceral são compostos de antimônio pentavalente, como **estibogluconato de sódio** e pentamidina, bem como **anfotericina** (Cap. 53), que, por vezes, é usada como tratamento de seguimento. A **miltefosina**, um fármaco antitumoral, também é usada em alguns países (não no Reino Unido), assim como o **antimoniato de meglumina**.

O estibogliconato de sódio é administrado por via intramuscular ou intravenosa lenta por um período de dez dias. É rapidamente eliminado na urina, sendo 70% excretados em seis horas. Pode ser necessária mais de uma sequência de tratamento.

Os efeitos adversos incluem anorexia, vômito, bradicardia e hipotensão. Podem ocorrer tosse e dor subesternal durante a infusão intravenosa. Hepatite reversível e pancreatite são comuns. O mecanismo de ação do estibogliconato de sódio não está esclarecido, porém o fármaco pode acentuar a produção de radicais livres de oxigênio tóxicos no parasita.

A miltefosina (hexadecilfosfocolina) também é efetiva no tratamento tanto da leishmaniose cutânea quanto da visceral. O fármaco pode ser administrado por via oral e é bem tolerado. Os efeitos adversos são brandos e incluem náuseas e vômitos. *In vitro*, o fármaco induz a fragmentação do DNA e a apoptose nos parasitas.

Outros fármacos, como os antibióticos e os antifúngicos, podem ser administrados concomitantemente com os agentes citados. Em alguns casos, exercem alguma ação no parasita por conta própria, porém sua utilidade principal consiste em controlar a disseminação das infecções secundárias.

Resistência aos medicamentos atuais, em particular ao antimônio pentavalente (possivelmente causada por aumento da expressão de uma bomba de efluxo de antimônio), é um problema grave e não há perspectiva imediata de vacina. A farmacologia dos fármacos atuais e as perspectivas de novos agentes foram revistas por [Singh et al. \(2012\)](#).

Tricomoníase

O principal microrganismo *Trichomonas* que produz doença nos seres humanos é o *T. vaginalis*. As cepas virulentas causam inflamação da vagina e, algumas vezes, da uretra nos homens. O principal fármaco empregado no tratamento é o metronidazol (Cap. 51), embora a resistência a esse fármaco esteja em crescimento. Doses elevadas de tinidazol também são efetivas, com poucos efeitos colaterais.

Giardiase

A *Giardia lamblia* coloniza o trato gastrointestinal superior em sua forma trofozoítica, e os cistos saem nas fezes. A infecção é, então, disseminada pela ingestão de alimento ou água contaminados com material fecal contendo os cistos. É encontrada em todo o mundo, e as epidemias causadas por más condições sanitárias não são incomuns. O metronidazol é o fármaco de escolha, e o tratamento é usualmente muito efetivo. O tinidazol ou a mepacrina podem ser utilizados como alternativas.

Toxoplasmose

O gato é o hospedeiro definitivo do *Toxoplasma gondii*, um membro patogênico desse grupo de organismos (*i. e.*, é o único hospedeiro no qual o ciclo sexual pode ocorrer). Expele os cistos infecciosos em suas fezes; os seres humanos podem inadvertidamente tornar-se os hospedeiros intermediários, abrigando a forma assexuada do parasita. Os oocistos digeridos desenvolvem-se em esporozoítos e, em seguida, em trofozoítos, e finalmente encistam-se nos tecidos. Na maioria dos indivíduos, a doença é assintomática ou autolimitada, embora as infecções intrauterinas possam causar graves lesões no feto em desenvolvimento e também infecção generalizada fatal em pacientes imunossuprimidos ou com AIDS, nos quais pode ocorrer encefalite pelo toxoplasma. Nos seres humanos, o *T. gondii* infecta numerosos tipos de células e apresenta um estágio replicativo muito virulento.

O tratamento de escolha é a pirimetamina-sulfadiazina (a qual, contudo, deve ser evitada nas mulheres grávidas); com a trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol; [Cap. 51](#)) ou as combinações de pirimetamina com **clindamicina**, **claritromicina** ou **azitromicina** ([Cap. 51](#)), a resposta mostrou-se promissora.

Pneumocystis

Reconhecido inicialmente em 1909, o *Pneumocystis carinii* (agora conhecido como *P. jirovecii*; também [Cap. 53](#)) compartilha características estruturais com protozoários e fungos, deixando sua classificação precisa incerta. Previamente considerado um microrganismo amplamente distribuído, agora é reconhecido como importante causa de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos. É comum na AIDS, em que a pneumonia por *P. carinii* é frequentemente o sintoma de apresentação, bem como a causa predominante de morte.

O **cotrimoxazol** de dosagem elevada ([Cap. 50](#)) é o fármaco de escolha nos casos graves, com a pentamidina parenteral como alternativa. O tratamento de formas mais brandas da doença (ou profilaxia) pode ter efeito com atovaquona, trimetoprima-dapsona ou com a combinação clindamicina-primaquina.

Desenvolvimentos futuros

Esse campo é um enorme desafio global, com cada espécie apresentando seus próprios e

distintos problemas para o investigador de novos fármacos antiprotozoários.

Atualmente, as iniciativas transnacionais (p. ex., *Medicines for Malaria Venture* – Medicamentos para Iniciativa de Combate a Malária) e as fundações filantrópicas (p. ex., Instituto para a Saúde de um Mundo Único – *Institute for OneWorld Health*) são os principais agentes para o desenvolvimento de novos medicamentos a serem empregados no tratamento de doenças causadas por protozoários. No entanto, o problema não é simplesmente a falta de novos fármacos: por razões econômicas, com frequência os países e as populações mais afetados não contam com infraestrutura eficiente para a distribuição e a administração segura dos fármacos que já possuímos. Comportamento cultural, guerras civis, fome e circulação de fármacos falsos ou defeituosos, seca e catástrofes naturais também exacerbam esse problema.

Referências e leitura complementar

Interações parasita-hospedeiro

Brenier-Pinchart, M.-P., Pelloux, H., Derouich-Guergour, D., et al. Chemokines in host-parasite interactions. *Trends Parasitol.* 2001; 17:292–296. (Boa revisão do papel do sistema imunológico)

Malária

Baird, J. K. Effectiveness of antimalarial drugs. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1565–1577. (Excelente visão geral que aborda muitos aspectos da terapia farmacológica, a resistência aos fármacos e os fatores socioeconômicos que afetam o tratamento dessa doença – muito recomendado)

Butler, A. R., Khan, S., Ferguson, E. A brief history of malaria chemotherapy. *J. R. Coll. Phys. Edinb.* 2010; 40:172–177. (Aborda o tema por um ponto de vista histórico que começa com a descoberta da quinina e inclui os recentes desenvolvimentos na síntese de artemisinina. Boa visão geral)

Eckstein-Ludwig, U., Webb, R. J., Van Goethem, I. D., et al. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature.* 2003; 424:957–961. (Artigo de pesquisa que esclarece o sítio de ação do fármaco artemisinina)

Epstein, J. E., Richie, T. L. The whole parasite, pre-erythrocytic stage approach to malaria vaccine development: a review. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013; 26:420–428. (Apreciação amplamente otimista do sucesso de uma vacina candidata da malária. Leitura fascinante)

Ezzet, F., Mull, R., Karbwang, J. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 46:553–561. (Lida com a farmacocinética dessa combinação terapêutica cada vez mais importante)

Fidock, D. A., Rosenthal, P. J., Croft, S. L., et al. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3:509–520. (Revisão útil sobre os mecanismos de ação dos fármacos antimaláricos e novos conceitos para a avaliação de futuros candidatos)

Foley, M., Tilley, L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. *Int. J. Parasitol.* 1997; 27:231–240. (Revisão curta e boa; figuras úteis)

Greenwood, B. M., Fidock, D. A., Kyle, D. E., et al. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J. Clin. Invest.* 2008; 118:1.266–1.276. (Boa visão geral da doença, seu tratamento atual e futuro)

Lanteri, C. A., Johnson, J. D., Waters, N. C. Recent advances in malaria drug discovery. *Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2007; 2:95–114. (Essa revisão abrangente foca principalmente nos processos químicos, mas também conta com uma boa seção sobre alvos para fármacos e maneiras de otimizar as terapias já existentes)

Muregi, F. W., Wamakima, H. N., Kimani, F. T. Novel drug targets in malaria parasite with potential to yield antimalarial drugs with long useful therapeutic lives. *Cur. Pharm. Des.* 2012; 18:3.505–3.521. (Boa estimativa da farmacologia antimalária e de como seu uso pode ser melhorado)

Na-Bangchang, K., Karbwang, J. Current status of malaria chemotherapy and the role of pharmacology in antimalarial drug research and development. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2009; 23:387–409. (Excelente visão geral de toda a área, salientando a contribuição da farmacologia para o desenvolvimento de novos medicamentos. Altamente recomendado)

O'Brien, C. Beating the malaria parasite at its own game. *Lancet.* 1997; 350:192. (Abordagem sucinta e clara dos mecanismos de ação e da resistência dos atuais fármacos antimaláricos e de potenciais fármacos novos; diagrama útil)

Odeh, M. The role of tumour necrosis factor-alpha in the pathogenesis of complicated falciparum malaria. *Cytokine.* 2001; 14:11–18.

Paddon, C. J., Westfall, P. J., Pitera, D. J., et al. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. *Nature.* 2013; 25:528–532. (O emprego de técnicas de biologia sintética para produzir ácido artemesínico em leveduras, de modo que a oferta global de artemisinina possa ser aumentada. Um verdadeiro pilar no tratamento)

Shanks, G. D., Kain, K. C., Keystone, J. S. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33:381–385. (Um olhar útil para o futuro dos novos fármacos)

Schwartz, L., Brown, G. V., Genton, B., Moorthy, V. S. A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Mal. J.* 2012; 11:11.

Tschan, S., Kremsner, P. G., Mordmuller, B. Emerging drugs for malaria. *Exp. Opin. Emerg. Drugs.* 2012; 17:319–333. (Apreciação crítica do desenvolvimento de novos antimaláricos)

Amebíase

Haque, R., Huston, C. D., Hughes, M., et al. Amebiasis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:1.565–1.573. (Boa revisão; concentra-se na patogênese da doença e traz uma tabela útil de fármacos e seus efeitos colaterais)

Stanley, S. L. Pathophysiology of amoebiasis. *Trends. Parasitol.* 2001; 17:280–285. (Bom relato da doença humana que também incorpora alguns resultados obtidos com modelos animais)

Stanley, S. L. Amoebiasis. *Lancet.* 2003; 361:1.025–1.034. (Registro abrangente e de fácil leitura que aborda todos os aspectos da doença, desde o diagnóstico até o tratamento. Excelente)

Tripanossomíase

Aksoy, S., Gibson, W. C., Lehane, M. J. Interactions between tsetse and trypanosomes with implications for the control of trypanosomiasis. *Adv. Parasitol.* 2003; 53:1–83. (Artigo abrangente e substancial que aborda a biologia da mosca tsé-tsé e também discute métodos alternativos para o controle da população de insetos. Não é tão bom quando se refere ao tratamento farmacológico, mas, se está interessado na biologia do inseto vetor da tripanossomíase, então esse artigo é para você)

Barrett, M. P. Potential new drugs for human African trypanosomiasis: some progress at last. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010;

23:603–608. (Relato da farmacologia dos tripanocidas atuais e formas como sua utilização pode ser melhorada. Discute como novos agentes poderiam ser desenvolvidos usando [por exemplo] uma abordagem de biologia de sistemas)

Brun, R., Don, R., Jacobs, R. T., Wang, M. Z., Barrett, M. P. Development of novel drugs for human African trypanosomiasis. *Fut. Microbiol.* 2011; 6:677–691.

Burchmore, R. J., Ogbunude, P. O., Enanga, B., Barrett, M. P. Chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Curr. Pharm. Des.* 2002; 8:256–267. (Artigo conciso muito bom; discussão interessante das futuras possibilidades terapêuticas)

Burri, C., Brun, R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol. Res.* 2003; 90 Suppl. 1:S49–S52. (O título é autoexplicativo)

Denise, H., Barrett, M. P. Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 61:1–5. (Boa abordagem da terapia farmacológica)

Gehrig, S., Efferth, T. Development of drug resistance in *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Trypanosoma brucei gambiense*. Treatment of human African trypanosomiasis with natural products (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2008; 22:411–419. (Boa visão geral do tratamento farmacológico, incluindo seções sobre os mecanismos de resistência aos medicamentos)

Keiser, J., Stich, A., Burri, C. New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. *Trends Parasitol.* 2001; 17:42–49. (Excelente revisão sobre uma doença de ameaça crescente)

Legros, D., Ollivier, G., Gastellu-Etchegorry, M., et al. Treatment of human African trypanosomiasis – present situation and needs for research and development. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2:437–440.

Leishmaniose

Handman, E., Bullen, D. V.R. Interaction of Leishmania with the host macrophage. *Trends Parasitol.* 2002; 18:332–334. (Artigo muito bom que descreve como esse parasita coloniza os macrófagos e escapa da morte intracelular; de fácil leitura)

Kumari, S., Kumar, A., Samant, M., et al. Discovery of novel vaccine candidates and drug targets against visceral leishmaniasis using proteomics and transcriptomics. *Curr. Drug. Targets.* 2008; 9:938–947. (Revisão sobre a utilização de ferramentas sofisticadas da bioinformática para o desenvolvimento de novas vacinas)

Mishra, J., Saxena, A., Singh, S. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14:1.153–1.169. (O título é autoexplicativo)

Singh, N., Kumar, M., Singh, R. K. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *As. Pac. J. Trop. Med.* 2012; 5:485–497. (Excelente artigo que aborda o uso de fármacos para o combate da leishmaniose. Também expõe mecanismos de resistência com alguns detalhes. Altamente recomendado)

Pneumonia por *Pneumocystis*

Warren, E., George, S., You, J., Kazanjian, P. Advances in the treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pharmacotherapy.* 1997; 17:900–916.

Recursos úteis na web

<<http://malaria.who.int/>> (A página da OMS contém as principais informações sobre malária – um ponto de partida fantástico para uma investigação mais aprofundada. Outros sites da who.int cobrem tripanossomíase, leishmaniose e outras doenças)

protozoárias importantes)

<<http://www.mmv.org/>> (Página da Medicines for Malaria Venture, parceria entre o setor privado e o setor público estabelecida para levarem fundos e a experiência de várias fontes para combater a malária)

<<http://www.oneworldhealth.org/>> (Página da visionária “companhia farmacêutica sem lucros”, com detalhes sobre seus atuais programas relacionados aos problemas de saúde globais)

¹Considerou-se, em certa época, que a malária surgia da terra pantanosa (daí o nome “malária” – ar ruim ou venenoso).

²Essa é normalmente referida como “malária importada”. A “malária de aeroporto” é causada por mosquitos infectados em aviões que chegam de áreas nas quais a doença é endêmica; a “malária de bagagem” é causada por sua presença nas bagagens que chegam dessas áreas; e a “malária de pista” tem sido contraída por passageiros que pararam em áreas endêmicas mas não saíram do avião.

³Daí a invenção das bebidas palatáveis contendo o fármaco, incluindo, é claro, o famoso “tônico” bebido em conjunto com gim e outras bebidas.

⁴Tendo sido utilizado por milhares de anos na China como um extrato herbáceo para o tratamento de “febres”, o composto ativo artemisinina foi isolado por químicos chineses em 1972. Isso foi ignorado no Ocidente por mais de dez anos, até que a OMS reconheceu sua importância e, em 2002, foi inserido na lista de “fármacos essenciais” da OMS para o tratamento da malária. As ervas são notáveis por seu sabor amargo extremo, e seu nome deriva de Artemísia, esposa e irmã do rei Halicarnasso, do século IV a.C.; seu sofrimento pela morte do marido levou-a a misturar as cinzas dele a qualquer coisa que ela bebesse, a fim de tornar a bebida amarga.

Fármacos anti-helmínticos

Considerações gerais

Em todo o mundo, cerca de 2 bilhões de pessoas sofrem de *helminíase* – infecção causada por várias espécies de parasitas *helminhos* (vermes). Os habitantes de países tropicais ou subtropicais subdesenvolvidos estão em maior risco; as crianças, muitas vezes, são infectadas no nascimento e podem permanecer assim ao longo da vida, sendo comum a poliparasitemia. A helmintíase é frequentemente coendêmica com malária, tuberculose e HIV/AIDS, aumentando a gravidade dessas doenças, bem como interferindo nas campanhas de vacinação. As consequências clínicas da helmintíase variam: por exemplo, nemátodos filiformes causam principalmente desconforto, mas a *esquistossomose* (*bilharzíase*) ou a *ancilostomose* estão associadas à morbidade grave. Infecções por vermes ainda são o maior motivo de preocupação em medicina veterinária, afetando tanto os animais domésticos quanto os de criação. Em determinadas regiões do mundo, a *fasciolose* está associada à perda significativa de gado. Devido à sua prevalência e ao significado econômico, o tratamento farmacológico da helmintíase é, portanto, de grande importância na prática terapêutica.

Infestações helmínticas

Os helmintos compreendem dois grupos principais: os *nematelmintos* (nematóides, vermes redondos) e os *platelmintos* (vermes achatados ou planos). O último grupo está subdividido em *trematódeos* (fascíolas) e *cestódeos* (tênia). Quase 350 espécies de helmintos foram encontradas nos seres humanos, e a maioria coloniza o trato gastrointestinal. O alcance mundial e a incidência da helmintíase foram revistos por Lustigman *et al.* (2012).

Os helmintos têm ciclo de vida complexo, frequentemente envolvendo várias espécies de hospedeiro. A infecção por helmintos pode ocorrer de muitas maneiras, sendo a falta de higiene o fator contribuinte principal. Eles podem entrar pela boca, através da água não purificada ou da carne malcozida de animais ou peixes infectados. Todavia, essas espécies podem entrar através da pele depois de um corte, uma picada de inseto ou até mesmo depois de nado ou caminhada em área infectada. Os seres humanos são, em geral, os hospedeiros *primários* (ou *definitivos*) para as infestações helmínticas, no sentido de que abrigam a forma reprodutiva sexualmente madura. Os ovos ou as larvas, então, saem do corpo e infectam os hospedeiros *secundários* (*intermediários*). Em alguns casos, os ovos ou as larvas podem persistir no hospedeiro humano, tornando-se *encistados*,

recobertos com tecido granuloso, e dando origem à *cisticercose*. A larva encistada pode alojar-se nos músculos e nas vísceras ou, mais seriamente, no olho ou no cérebro.

Aproximadamente vinte espécies de helmintos são consideradas clinicamente significativas, e estas estão em duas categorias principais: aquelas em que o verme vive no canal alimentar do hospedeiro e aquelas em que o verme vive em outros tecidos do corpo do hospedeiro.

Os exemplos principais de vermes intestinais são:

- *Tênias*: *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana* e *Diphyllobothrium latum*. Cerca de 85 milhões de pessoas na Ásia, na África e em partes da América abrigam um ou outro desses tipos de tênias. É provável que apenas os dois primeiros sejam vistos no Reino Unido. Os hospedeiros intermediários usuais das tênias mais comuns (*T. saginata* e *T. solium*) são o gado e os porcos. Os seres humanos contaminam-se ao comer carne crua ou pouco cozida contendo a larva, que se encontrava encistada no tecido muscular dos animais. A *H. nana* pode existir tanto no estágio adulto (verme intestinal) quanto no estágio larval no mesmo hospedeiro, que pode ser humano ou roedor, embora alguns insetos (moscas, besouros) também possam servir como hospedeiros intermediários. A infecção é, em geral, assintomática. O *D. latum* possui dois hospedeiros intermediários sequenciais: um crustáceo de água doce e um peixe de água doce. Os seres humanos infectam-se ao comer o peixe cru, ou não completamente cozido, contendo a larva.
- *Nematelmintos intestinais*: *Ascaris lumbricoides* (nematelminto comum), *Enterobius vermicularis* (nematódeo filiforme, chamado de oxiúro nos Estados Unidos), *Trichuris trichiura* (verme-chicote é o nome popular), *Strongyloides stercoralis* (nematódeo filiforme nos Estados Unidos), *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* (ancilóstomos). Mais uma vez, a carne malcozida ou a comida contaminada são as causas mais importantes das infecções por nematelmintos, nematódeos filiformes e vermes-chicotes, enquanto o ancilóstomo é geralmente adquirido quando a larva penetra através da pele. A perda sanguínea intestinal é a causa comum de anemia em regiões nas quais são endêmicos.

Os principais exemplos de vermes que vivem em outro lugar dos tecidos do hospedeiro são:

- *Fascíolas*: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma japonicum*. Esses causam a *esquistossomíase* (bilharziose). Os vermes adultos de ambos os sexos vivem e procriam nas veias ou nas vênulas da bexiga ou da parede intestinal. A fêmea põe ovos que passam para a bexiga ou para o intestino, desencadeando, então, inflamação nesses órgãos. Isso resulta em hematúria no primeiro caso e, ocasionalmente, em perda de sangue nas fezes, no último. Os ovos desenvolvem-se na água depois de eliminados do corpo e, assim, penetram no hospedeiro secundário – uma espécie particular de caramujo. Depois de um período de desenvolvimento nesse hospedeiro, emergem as *cercárias*, de nado livre. Essas são capazes de infectar humanos através da penetração pela pele. Cerca de 200 milhões de pessoas estão infectadas com um ou outro dos esquistossomos.
- *Nematelmintos dos tecidos*: *Trichinella spiralis*, *Dracunculus medinensis* (*filária*) e as

filárias, que incluem *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* e *Brugia malayi*. As filárias adultas vivem nos linfáticos, tecidos conjuntivos ou mesentério do hospedeiro e produzem embriões vivos ou *microfilárias*, que abrem caminho para a corrente sanguínea e podem ser ingeridas por mosquitos ou outros insetos que picam para se alimentar. Após um período de desenvolvimento dentro desse anfitrião secundário, a larva passa pelo aparelho bucal do inseto, infectando, assim, a próxima vítima. A maioria das filaríases é causada por *Wuchereria* ou *Brugia*, que causam a obstrução dos vasos linfáticos, produzindo a *elefantíase* – pernas desmesuradamente edemaciadas. Outras doenças relacionadas são *oncocercíase* ou oncocercose (em que a presença das microfilárias nos olhos provoca a “cegueira do rio” – causa primária, que pode ser prevenida, de cegueira na África e na América Latina) e loíase (em que as microfilárias causam inflamação na pele e em outros tecidos). A *Trichinella spiralis* causa triquinose; as larvas dos vermes fêmeas vivíparos do intestino migram para o músculo esquelético, onde se encistam. Na *doença do verme-da-guiné*,¹ as larvas de *D. medinensis*, liberadas pelos crustáceos em poços e nascentes, são ingeridas e migram a partir do trato intestinal para amadurecer e acasalar nos tecidos; a fêmea grávida, então, migra para os tecidos subcutâneos da perna ou do pé, e pode fazer protrusão através de uma úlcera na pele. O verme pode ter até um metro de comprimento e tem de ser removido cirurgicamente ou pelo enrolamento mecânico lento do verme em um bastão por um período de dias.

- *Hidátide*. São cestódeos da espécie *Echinococcus*, para os quais os cães são os hospedeiros primários, e as ovelhas, os hospedeiros intermediários. O estágio primário, intestinal, não ocorre nos seres humanos, porém, em algumas circunstâncias, os seres humanos podem funcionar como hospedeiros intermediários, caso em que as larvas desenvolvem-se em *cistos hidáticos* no interior dos tecidos, às vezes com consequências fatais.

Alguns nematódeos, que, em geral, vivem no trato gastrointestinal dos animais, podem atingir os seres humanos e penetrar nos tecidos. Uma infestação da pele, chamada *erupção rasteira* ou *larva migrans cutânea*, é causada pelas larvas dos nematódeos filiformes dos cães e gatos que entram através do pé. A *larva migrans* visceral é causada pelas larvas dos nematelmintos do gênero *Toxocara* de cães e gatos.

Fármacos anti-helmínticos

Os primeiros medicamentos anti-helmínticos eficazes foram descobertos no século XX e incorporavam metais tóxicos, como arsênio (*atoxil*) ou antimônio (*tártaro emético*). Foram usados para tratar infecções por tripanossomos e esquistossomos.

Atualmente, os medicamentos anti-helmínticos agem por paralisação do parasita (p. ex., evitando a contração muscular), por dano do verme, de forma que o sistema imune do hospedeiro possa eliminá-lo, ou alterando o metabolismo do parasita (p. ex., afetando a função dos microtúbulos). Uma vez que as exigências metabólicas desses parasitas variam muito de uma espécie para outra, os fármacos que são altamente eficazes contra um tipo de verme podem revelar-se ineficazes contra outros. Para produzir efeito, o

fármaco deve ser capaz de penetrar na dura cutícula exterior do verme ou ter acesso a seu trato alimentar. Isso pode apresentar dificuldades, porque alguns vermes são exclusivamente *hemófagos* (“alimentam-se de sangue”), enquanto outros são descritos como “herbívoros de tecido”. A complicação adicional é que muitos helmintos possuem bombas de efluxo de drogas ativas que reduzem a concentração do fármaco no parasita. A via de administração e a dose de medicamentos anti-helmínticos são, portanto, importantes. Numa inversão da ordem natural das coisas, vários fármacos anti-helmínticos empregados na medicina humana foram originalmente desenvolvidos para uso veterinário.

Alguns fármacos anti-helmínticos individuais são descritos, de forma sucinta, a seguir, e a [Tabela 55.1](#) fornece indicações para seu uso. Vários desses fármacos (p. ex., **albendazol**, **ivermectina**, **levamisol**) não estão licenciados no Reino Unido e são usados numa base de “identificação do paciente”.²

Tabela 55.1

Principais fármacos usados em infecções helmínticas e algumas indicações comuns

	Helminta	Principal(is) fármaco(s) utilizado(s)
Nemátoda filiforme (oxiúro)	<i>Enterobius vermicularis</i>	Mebendazol, piperazina
	<i>Strongyloides stercoralis</i> (nemátoda filiforme nos EUA)	Albendazol
Nemátoda comum	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Levamisol, mebendazol, piperazina
Outros nemátodas (filárias)	Filariose linfática “elefantíase” (<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i>)	Dietilcarbamazina, ivermectina
	Filariose subcutânea “larva do olho” (<i>Loa loa</i>)	Dietilcarbamazina
	Oncocercose “cegueira dos rios” (<i>Onchocerca volvulus</i>)	Ivermectina
	Verme-da-Guiné (<i>Dracunculus medinensis</i>)	Praziquantel, mebendazol
	Triquiníase (<i>Trichinella spiralis</i>)	Tiabendazol, mebendazol
	Cisticercose (infestação pela larva <i>Taenia solium</i>)	Praziquantel, albendazol
	Tênia (<i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i>)	Praziquantel, niclosamida
	Hidatidose (<i>Echinococcus granulosus</i>)	Albendazol
	Ancilostomíase (<i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>)	Mebendazol, albendazol
	Tricuríase (<i>Trichuris trichiura</i>)	Mebendazol, albendazol, dietilcarbamazina
Fascíolas sanguíneas (<i>Schistosoma</i> spp.)	Bilharzíase: <i>S. haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i>	Praziquantel
Larva migrans cutânea	<i>Ancylostoma caninum</i>	Albendazol, tiabendazol, ivermectina
Larva migrans visceral	<i>Toxocara canis</i>	Albendazol, tiabendazol, dietilcarbamazina

Benzimidazóis

Esse grupo inclui **mebendazol**, **tiabendazol** e **albendazol**, que são anti-helmínticos de largo espectro amplamente utilizados. Considera-se que atuam por meio da inibição da polimerização da β -tubulina helmíntica, interferindo, assim, nas funções dependentes dos microtúbulos, como, por exemplo, a captura de glicose. Apresentam ação inibidora seletiva, sendo 250-400 vezes mais efetivos na produção desse efeito no tecido helmíntico do que no tecido do mamífero. No entanto, o efeito leva algum tempo para se desenvolver, e os vermes podem não ser expelidos por vários dias. As taxas de cura costumam situar-se entre 60% e 100% na maioria dos parasitas.

Apenas 10% do mebendazol são absorvidos depois da administração oral, porém uma refeição gordurosa aumenta a absorção. É rapidamente metabolizado, sendo os metabólitos eliminados na urina e na bile em 24-48 horas. Em geral, é administrado em dose única para os nematódeos filiformes e duas vezes ao dia, por três dias, no caso de infestações por ancilóstomo e por nematelminto. O tiabendazol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, metabolizado muito velozmente e eliminado pela urina na forma conjugada. Ele pode ser administrado duas vezes ao dia, por três dias, em infestações por filárias e *Strongyloides*, e por até cinco dias em infestações pelo ancilóstomo e pelos nematelmintos. O albendazol é também mal absorvido, mas, como acontece com o mebendazol, a absorção é aumentada pelos alimentos, especialmente gorduras. É metabolizado extensivamente pelo metabolismo pré-sistêmico em metabólitos de sulfóxido e sulfona. É provável que o primeiro seja a forma farmacologicamente ativa.

Os *efeitos adversos* são poucos com o albendazol ou com o mebendazol, embora algumas alterações gastrointestinais possam ocorrer ocasionalmente. Os efeitos adversos com o tiabendazol são mais frequentes, porém, em geral, revelam-se transitórios; as alterações gastrointestinais são as mais comuns, embora tenham sido relatadas cefaleia, tonturas e sonolência e possam ocorrer algumas reações alérgicas (febre, erupções cutâneas). O mebendazol não deve ser administrado a mulheres grávidas ou crianças com menos de 2 anos.

Praziquantel

O praziquantel é um fármaco anti-helmíntico de amplo espectro e muito ativo que foi introduzido há mais de 20 anos. É o fármaco de escolha para todas as formas de esquistossomíase e também o agente geralmente adotado nos programas de larga escala para erradicação do esquistossomo. Também é útil na cisticercose. Afeta não apenas os esquistossomos adultos, mas também as formas imaturas e as cercárias – a forma do parasita que infesta os seres humanos através de penetração pela pele.

O fármaco compromete a homeostase do Ca^{2+} no parasita, unindo-se aos locais de ligação reconhecidos da proteína quinase C, em uma subunidade β dos canais de cálcio controlados por voltagem do esquistossomo (Greenberg, 2005). Isso induz o influxo do Ca^{2+} , com contração rápida e prolongada da musculatura, e também eventual paralisia e morte do verme. O praziquantel compromete ainda o tegumento do parasita, disponibilizando novos antígenos, e, como resultado, pode tornar-se mais suscetível às respostas imunológicas normais do hospedeiro.

Administrado oralmente, o praziquantel é bem absorvido; parte significativa do fármaco é rapidamente transformada em metabólitos inativos na primeira passagem pelo fígado, e esses metabólitos são eliminados na urina. A meia-vida plasmática do composto original é de 60-90 minutos.

O praziquantel apresenta efeitos adversos mínimos em sua dosagem terapêutica. Tais efeitos, quando ocorrem, costumam ser transitórios e raramente têm importância clínica. Incluem alterações gastrointestinais, tontura, dores musculares e articulares, erupções cutâneas e febre baixa. Os efeitos podem ser mais marcantes nos pacientes com infestação acentuada de vermes e podem ser causados pelos produtos liberados pelos vermes mortos. O praziquantel é considerado seguro em mulheres grávidas e lactantes, propriedade importante para um fármaco que é comumente adotado nos programas de controle nacional da doença. Desenvolveu-se alguma resistência a esse fármaco.

Piperazina

A **piperazina** pode ser usada para tratar infestações pelos nematelmintos comuns (*A. lumbricoides*) e pelo nematódeo filiforme (*E. vermicularis*). Essa substância inibe, de modo reversível, a transmissão neuromuscular no verme, provavelmente simulando o GABA (Cap. 38), nos canais de cloro controlados pelo GABA no músculo do nematódeo. Os vermes paralisados são expelidos vivos pelos movimentos peristálticos intestinais normais. É administrada em conjunto com um laxante, como o **sene** (Cap. 30), a fim de facilitar a expulsão dos vermes.

A piperazina é administrada oralmente e parte, porém não toda, é absorvida. É parcialmente metabolizada, e o restante é eliminado, de modo inalterado, pelos rins. O fármaco apresenta pouca ação farmacológica no hospedeiro. Quando usada para tratar os nematelmintos, a piperazina é efetiva em dose única. No caso dos nematódeos filiformes, faz-se necessário usá-la por um período maior (7 dias), em dosagem menor.

Os *efeitos adversos* podem incluir alterações gastrointestinais, urticária e broncoespasmo. Alguns pacientes apresentam tonturas, parestesias, vertigens e dificuldade de coordenação. O fármaco não deve ser administrado a pacientes grávidas ou com função renal ou hepática comprometidas.

Niclosamida

A **niclosamida** é amplamente usada no tratamento das infestações pela tênia, juntamente com o praziquantel. O *escólex* (a cabeça do verme que se liga ao intestino do hospedeiro) e um segmento proximal são irreversivelmente danificados pelo fármaco; assim, o verme separa-se da parede intestinal e é expelido. Para a *T. solium*, o fármaco é administrado em dose única, após refeição leve, em geral seguida por purgativo duas horas depois, no caso de os segmentos danificados de tênia liberarem ovos, os quais não são afetados pelo fármaco. No caso de outras infecções pela tênia, essa precaução não é necessária. A absorção é desprezível no trato gastrointestinal.

Efeitos adversos: podem ocorrer náuseas, vômitos, prurido e cefaleia de leve intensidade, mas, em geral, esses efeitos são poucos, infrequentes e transitórios.

Dietilcarbamazina

A **dietilcarbamazina** é um derivado da piperazina ativo nas infecções pelas filárias causadas por *B. malayi*, *W. bancrofti* e *L. loa*. A dietilcarbamazina rapidamente remove as microfilárias da circulação sanguínea e apresenta efeito limitado nos vermes adultos dentro dos linfáticos, com pouca ação nas microfilárias *in vitro*. Pode agir alterando o parasita de tal modo que se torna suscetível às respostas imunológicas normais do hospedeiro. Também pode interferir no metabolismo araquidônico helmíntico.

Esse fármaco é bem absorvido por administração oral e é distribuído pelas células e tecidos do corpo, exceto o tecido adiposo. É parcialmente metabolizada, e tanto o fármaco original quanto seus metabólitos são totalmente eliminados na urina em 48 horas.

Os *efeitos adversos* são comuns, porém transitórios, desaparecendo em cerca de um dia, ainda que o fármaco continue a ser administrado. Os efeitos adversos do fármaco em si incluem alterações gastrointestinais, artralgias, cefaleia e sensação geral de fraqueza. Os efeitos adversos alérgicos referentes aos produtos das filárias mortas são comuns e variam de acordo com a espécie do verme. Em geral, começam durante o primeiro dia de tratamento e duram de três a sete dias, incluindo reações cutâneas, aumento das glândulas linfáticas, tonturas, taquicardia, além de alterações gastrointestinais e respiratórias. Quando esses sintomas desaparecem, doses maiores do fármaco podem ser administradas sem problemas adicionais. O fármaco não é usado em pacientes com oncocercose, nos quais podem surgir importantes efeitos adversos.

Levamisol

O **levamisol** é efetivo nas infestações pelo nematelminto mais comum (*A. lumbricoides*). Possui ação nicotina-símile (**Cap. 13**), estimulando e, subsequentemente, bloqueando as junções neuromusculares. Os vermes paralisados são, então, expelidos nas fezes. Os ovos não são destruídos. O fármaco é administrado oralmente, é rapidamente absorvido e amplamente distribuído. Atravessa a barreira hematoencefálica. É metabolizado no fígado em metabólitos inativos, que são eliminados através do rim. Sua meia-vida plasmática é de quatro horas. Tem efeitos imunomoduladores e, no passado, foi usado para tratar vários tumores sólidos.

Pode causar perturbações gastrointestinais, mas também efeitos mais graves, como a agranulocitose, e foi retirado do mercado norte-americano.

Ivermectina

Introduzida inicialmente em 1981 para uso veterinário, a **ivermectina** é segura e muito efetiva em seres humanos; com frequência é usada nas campanhas de saúde pública em todo o mundo,³ sendo o fármaco de primeira linha no tratamento de muitas infecções filariais. Também obteve bons resultados contra a *W. bancrofti*, causadora da elefantíase. A dose única destrói as microfilárias imaturas de *O. volvulus*, porém não os vermes adultos. A ivermectina é também a primeira escolha de fármaco para a oncocercose, que causa a cegueira do rio, reduzindo a incidência de cegueira em até 80%. Também se

mostra ativa contra vermes redondos: nematódeos comuns, verme-chicote e vermes chatos, tanto do Reino Unido (*E. vermicularis*) quanto na variante americana (*S. stercoralis*), mas não é ativa nos ancilóstomos.

Quimicamente, a ivermectina é um agente semissintético derivado de um grupo de substâncias naturais, as *avermectinas*, obtidas a partir de um microrganismo actinomicético. O fármaco é administrado oralmente e possui meia-vida de 11 horas. Considera-se que a ivermectina destrói o verme pelas aberturas dos canais iônicos de cloro controlados pelo glutamato (encontrados apenas nos invertebrados) e pelo aumento da condutância ao Cl^- ; e ainda, por se ligar em um novo local alostérico no receptor nicotínico da acetilcolina, leva ao aumento na transmissão e à paralisia motora; ou por se ligar a receptores de GABA.

Os efeitos adversos incluem erupções cutâneas e prurido, mas, em geral, o fármaco é muito bem tolerado. Uma exceção interessante na medicina veterinária é a toxicidade para o sistema nervoso central (SNC) em cães da raça Collie.⁴

Resistência aos fármacos anti-helmínticos

A resistência aos fármacos anti-helmínticos é um problema generalizado e crescente, afetando não apenas os seres humanos, mas também o mercado de saúde animal. Durante os anos 1990, as infestações helmínticas nas ovelhas (e, em menor extensão, no gado) desenvolveram graus variados de resistência a vários fármacos. Os parasitas que desenvolveram tal resistência transmitiram essa capacidade à sua prole, levando ao fracasso no tratamento. O uso generalizado de agentes anti-helmínticos na lavoura foi relacionado à expansão das espécies resistentes.

Há, provavelmente, vários mecanismos moleculares que contribuem para a resistência ao fármaco. A presença da glicoproteína-P transportadora (Cap. 9) em algumas espécies de nematódeos já foi mencionada, e agentes como o **verapamil**, que bloqueiam esse transportador nos tripanossomos, podem reverter parcialmente a resistência aos benzimidazóis. No entanto, alguns aspectos da resistência ao benzimidazol podem ser atribuídos a alterações em sua capacidade de ligação de alta afinidade com a β -tubulina parasitária. Da mesma forma, a resistência ao levamisol está associada a mudanças na estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina.

A maneira pela qual os helmintos enganam o sistema imunológico do hospedeiro é de grande significância. Ainda que possam prosperar nos locais imunologicamente expostos, como os linfáticos ou a corrente sanguínea, muitos têm vida longa e podem coexistir com seus hospedeiros por muitos anos sem afetar seriamente sua saúde, ou, em alguns casos, sem sequer ser notados. É impressionante que as duas famílias principais de helmintos, embora evoluindo separadamente, demonstrem estratégias similares para evitar a destruição pelo sistema imunológico. Claramente, isso deve ser fundamental para a sobrevivência das espécies.

▼ Parece que muitos helmintos podem, de fato, explorar esse mecanismo, desviando o sistema imunológico da resposta Th1 local (Cap. 6), que seria potencialmente mais

danosa ao parasita, e promovendo, em vez disso, um tipo modificado de resposta Th2 sistêmica. Isso está associado à produção de citocinas “anti-inflamatórias”, como a interleucina-10, favorável aos – ou pelo menos mais bem tolerada – parasitas. A imunologia subjacente é complexa (Pearce & MacDonad, 2002; Maizels *et al.*, 2004; Harris, 2011).

De forma irônica, a capacidade de os helmintos modificarem a resposta imunológica do hospedeiro dessa forma pode ter algum valor na sobrevivência dos próprios hospedeiros. Por exemplo, além do efeito anti-inflamatório exercido pelas infecções helmínticas, vê-se também a rápida cicatrização dos ferimentos. Claramente, essa é uma vantagem para os parasitas que têm de penetrar nos tecidos sem destruí-lo, além de também ser benéfica para o hospedeiro. Propôs-se que as infestações helmínticas são capazes de mitigar algumas formas de malária e outras doenças, possivelmente conferindo vantagens de sobrevivência nas populações em que essas doenças são endêmicas. De fato, a ingestão de helmintos por pacientes foi avaliada como uma estratégia (reconhecidamente desagradável) para induzir a remissão de doença de Crohn (Cap. 30; Hunter & McKay, 2004; Reddy & Fried, 2007). Sob o aspecto negativo, as infecções por helmintos podem comprometer a eficácia dos programas de vacinação de tuberculose, que dependem de uma resposta Th1 vigorosa (Elias *et al.*, 2006).

Com base no fato de as respostas Th2 poderem inibir, de forma recíproca, o desenvolvimento de doenças induzidas por Th1, há também a hipótese de que a ausência comparativa da doença de Crohn, bem como de algumas outras doenças autoimunes, nos países em desenvolvimento possa estar associada à elevada incidência de infestações parasitárias, e o aumento da incidência dessas moléstias no Ocidente estaria associado a uma assistência sanitária com melhor qualidade e à reduzida incidência de infestação por helmintos! Esse tipo de argumento costuma ser conhecido como “hipótese higiênica”.

Vacinas e outros novos enfoques

Apesar da grandeza do problema clínico, há poucos medicamentos anti-helmínticos novos em desenvolvimento. Novos candidatos, como, por exemplo, a **tribendimidina**, estão sendo avaliados numa série de infecções humanas, e alguns medicamentos veterinários recentes (p. ex., **derquantel**) também estão sendo testados nos seres humanos (Prichard *et al.*, 2012).

A sequenciação de genomas de vários helmintos pode facilitar a criação de uma espécie transgênica que expresse mutações encontradas nos vermes parasitas resistentes, proporcionando, assim, *insights* sobre os mecanismos subjacentes à resistência. Esses bancos de dados também podem revelar novos alvos terapêuticos, bem como abrir caminho para outros tipos de agentes anti-helmínticos, como, por exemplo, aqueles baseados em DNA *antisense* ou RNA de pequena interferência.

Agendas de investigação ambiciosas têm sido publicadas enumerando os passos necessários para se eliminarem as infecções por helmintos (Boatin *et al.*, 2012, por exemplo), e as vacinas são frequentemente destaque na lista essencial de objetivos.

Vacinas contra helmintos eficazes trariam grandes benefícios. Os antígenos de proteína na superfície da fase larval (altamente infecciosa) foram clonados e utilizados como imunogênicos, alcançando-se também sucesso considerável no domínio veterinário com vacinas para organismos como *T. ovis* e *E. granulosus* (em ovelhas), bem como *T. saginata* (em bovinos) e *T. solium* (em suínos), com taxas de cura relatadas frequentemente entre 90 e 100% (Dalton & Mulcahy, 2001; Garcia, 2007). Sucesso qualificado também tem sido obtido com vacinas para outras espécies de helmintos (Capron *et al.*, 2005; McManus e Loukas, 2008). Olhando para o futuro, é possível desenvolver vacinas de DNA, em vez de imunógenos proteicos, para controlar esses organismos.

Referências e leitura complementar

Artigos genéricos sobre helmintos e suas moléstias

Boatin, B. A., Basanez, M. G., Prichard, R. K., et al. A research agenda for helminth diseases of humans: towards control and elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6:e1547. [PubMed PMID: 22545161. Pubmed Central PMCID: 3335858].

(Análise das estratégias globais que seriam necessárias para se eliminarem as infecções helmínticas)

Horton, J. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? *Trends Parasitol.* 2003; 19:527–531. (Revisão acessível sobre as infecções causadas por helmintos e seus tratamentos)

Lustigman, S., Prichard, R. K., Gazzinelli, A., et al. A research agenda for helminth diseases of humans: the problem of helminthiasis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6:e1582. [PubMed PMID: 22545164. Pubmed Central PMCID: 3335854]. (Outro artigo nessa série que lida principalmente com a distribuição de doenças helmínticas em todo o mundo)

Fármacos anti-helmínticos

Burkhart, C. N. Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety. *Vet. Hum. Toxicol.* 2000; 42:30–35. (Artigo útil que enfoca a farmacologia da ivermectina)

Croft, S. L. The current status of antiparasite chemotherapy. *Parasitology.* 1997; 114:S3–S15. (Cobertura abrangente dos atuais fármacos e resumo das abordagens a possíveis futuros agentes)

Geary, T. G., Sangster, N. C., Thompson, D. P. Frontiers in anthelmintic pharmacology. *Vet. Parasitol.* 1999; 84:275–295. (Registro cuidadoso das dificuldades associadas ao tratamento farmacológico)

Greenberg, R. M. Are Ca²⁺ channels targets of praziquantel action? *Int. J. Parasitol.* 2005; 35:1–9. (Revisão interessante sobre a ação do praziquantel)

Prichard, R., Tait, A. The role of molecular biology in veterinary parasitology. *Vet. Parasitol.* 2001; 98:169–194. (Excelente revisão da aplicação da biologia molecular para a compreensão do problema da resistência aos fármacos e para o desenvolvimento de novos agentes anti-helmínticos)

Prichard, R. K., Basanez, M. G., Boatin, B. A., et al. A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6:e1549. [PubMed PMID: 22545163. Pubmed Central PMCID: 3335868]. (Outro artigo nesta série, fornecendo uma avaliação útil dos novos medicamentos anti-helmínticos)

Robertson, A. P., Bjorn, H. E., Martin, R. J. Pyrantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single

channel properties. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 394:1–8. (Artigo de pesquisa sobre as interações do praziquantel e do levamisol com o receptor nicotínico dos nematódeos e o mecanismo proposto para resistência ao fármaco)

Vacinas anti-helmínticas

Capron, A., Riveau, G., Capron, M., Trottein, F. Schistosomes: the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol.* 2005; 21:143–149. (Boa revisão geral sobre a resposta imune à infecção pelo parasita e desenvolvimento de vacinas)

Dalton, J. P., Brindley, P. J., Knox, D. P., et al. Helminth vaccines: from mining genomic information for vaccine targets to systems used for protein expression. *Int. J. Parasitol.* 2003; 33:621–640. (Muito abrangente, porém algumas partes podem ser bastante complexas para aqueles que não são especialistas no assunto)

Dalton, J. P., Mulcahy, G. Parasite vaccines – a reality? *Vet. Parasitol.* 2001; 98:149–167. (Discussão interessante sobre as esperanças e armadilhas das vacinas)

Garcia, H. H., Gonzalez, A. E., Del Brutto, O. H., et al. Strategies for the elimination of taeniasis/cysticercosis. *J. Neurol. Sci.* 2007; 262:153–157. (Discute as tentativas bem-sucedidas de se vacinarem suínos contra infecções helmínticas e explica como são aplicadas no campo)

Harris, N. L. Advances in helminth immunology: optimism for future vaccine design? *Trends Parasitol.* 2011; 27:288–293. (Artigo de fácil leitura que revê os últimos avanços sobre a imunologia da vacina helmíntica. Alguns bons diagramas)

McManus, D. P., Loukas, A. Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21:225–242. (Pesquisa muito abrangente da teoria e do desenvolvimento de vacinas para esquistossomose)

Reação de helmintos a processos imunológicos

Cruz-Chan, J. V., Rosado-Vallado, M., Dumonteil, E. Malaria vaccine efficacy: overcoming the helminth hurdle. *Expert Rev. Vaccines.* 2010; 9:707–711.

Elias, D., Akuffo, H., Britton, S. Helminths could influence the outcome of vaccines against TB in the tropics. *Parasite Immunol.* 2006; 28:507–513. (Introdução de fácil leitura sobre esse fenômeno para aqueles que querem aprofundar-se nesse tópico)

Hunter, M. M., McKay, D. M. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19:167–177. (Revisão fascinante sobre os potenciais usos terapêuticos dos helmintos e por que podem ajudar)

Maizels, R. M., Balic, A., Gomez-Escobar, N., et al. Helminth parasites – masters of regulation. *Immunol. Rev.* 2004; 201:89–116. (Revisão excelente e muito abrangente que trata dos mecanismos da evasão imune; algumas partes são complicadas para aqueles que não são especialistas no assunto)

Pearce, E. J., MacDonald, A. S. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2:499–512. (Trata principalmente da imunologia das infecções por esquistossomos em camundongos)

Reddy, A., Fried, B. The use of *Trichuris suis* and other helminth therapies to treat Crohn's disease. *Parasitol. Res.* 2007; 100:921–927. (Excelente revisão sobre essa interessante área terapêutica)

¹Agora, felizmente eliminado de muitas regiões do mundo.

²Situação em que o médico procura aprovação de uma companhia farmacêutica para usar um de seus fármacos em determinado indivíduo. O fármaco ou é “novo” e mostrou resultados promissores nos testes clínicos, mas ainda não foi licenciado, ou se trata de um fármaco já estabelecido, mas que não foi licenciado ainda porque a companhia não solicitou

licença para o produto (possivelmente por razões comerciais).

³A ivermectina é fornecida pelos produtores gratuitamente nos países em que a cegueira do rio é endêmica. Como os vermes se desenvolvem lentamente, uma única dose anual de ivermectina é suficiente para prevenir a doença.

⁴Gene de multirresistência aos fármacos (MDR) (Caps. 3 e 51) que codifica para um transportador que expelle ivermectinas do SNC; é mutado para uma forma inativa em cães da raça Collie.

Fármacos anticâncer

Considerações gerais

Neste capítulo, abordamos o câncer¹ e a terapêutica anticancerígena. Primeiro, discute-se a patogênese do câncer e, em seguida, descrevem-se os fármacos que podem ser utilizados para tratar a doença maligna. Finalmente, consideramos em que medida os novos conhecimentos sobre a biologia do câncer está conduzindo a novas terapias. O uso de isótopos radioativos no tratamento do câncer está fora do âmbito deste livro.

¹O termo “câncer” engloba uma série de doenças diferentes, cada qual com suas próprias características, etiologias e resultados clínicos, mas todas dando origem a crescimento celular descontrolado. Embora reconhecendo isso, manteve-se essa categoria histórica aqui por conveniência.

Introdução

O “câncer” é caracterizado pela multiplicação descontrolada e a disseminação de formas anormais de células do próprio corpo. É a segunda causa mais comum de morte nos países desenvolvidos (a doença cardiovascular tem posição dúbia ao encabeçar essa lista) e uma em cada três pessoas terá um diagnóstico de câncer durante a vida. De acordo com o Cancer Research UK (2013), mais de 325.000 novos casos foram relatados no Reino Unido em 2010, e a mortalidade foi superior a 157.000 (panorama global, 7,4 milhões). O câncer é responsável por aproximadamente um quarto de todas as mortes no Reino Unido. O câncer de pulmão e o de intestino são as neoplasias mais comuns, seguidos de perto pelo câncer de mama e de próstata. As estatísticas da maioria dos outros países do mundo desenvolvido são semelhantes.

Uma comparação da incidência de câncer nos últimos 100 anos dá a impressão de que a doença tem aumentando nos países desenvolvidos, mas não é o caso. O câncer ocorre principalmente na fase tardia da vida adulta e, com os avanços na saúde pública e na ciência médica, muito mais pessoas vivem agora até uma idade em que a malignidade é comum.

Os termos *câncer*, *malignidade* e *tumor maligno* são frequentemente utilizados como sinônimos.² Tanto o tumor benigno quanto o maligno manifestam proliferação descontrolada, mas este último distingue-se por sua capacidade para *desdiferenciação*, *invasividade* e capacidade de *metastatizar* (espalhar para outras partes do corpo). Neste capítulo, vamos nos preocupar apenas com a terapia da doença maligna. O aparecimento

dessas características anormais reflete padrões alterados de expressão genética nas células cancerígenas, resultantes de mutações hereditárias ou adquiridas.

Existem três abordagens principais para o tratamento do câncer estabelecido – *excisão cirúrgica*, *irradiação* e *tratamento farmacológico* (anteriormente, muitas vezes chamado de *quimioterapia*, mas hoje, com frequência, inclui agentes hormonais e biológicos, tal como descrito a seguir e nos [Caps. 35](#) e [59](#)) – e o valor relativo de cada uma dessas abordagens depende da doença e de seu estágio de desenvolvimento. A terapia farmacológica pode ser usada isoladamente ou como adjuvante de outras formas de terapia.

Em comparação com a das doenças bacterianas, a quimioterapia do câncer apresenta um problema conceitual difícil. Em termos bioquímicos, os microrganismos são quantitativa e qualitativamente diferentes das células humanas ([Cap. 50](#)), porém as células cancerosas e as células normais são de tal modo semelhantes na maioria dos aspectos que é mais difícil encontrar diferenças gerais, exploráveis, e bioquímicas entre elas. *Fármacos citotóxicos* convencionais atuam em todas as células e contam com uma pequena margem de seletividade para que sejam úteis como agentes anticancerígenos, mas o âmbito de aplicação da terapia anticancerígena foi agora ampliado de forma a incluir substâncias que afetem tanto a regulação hormonal do tumor em crescimento quanto o controle do ciclo celular defeituoso, que é a base da malignidade ([Cap. 5](#) e [Weinberg et al., 1996](#)). Em geral, esse tem sido um dos campos mais frutíferos do desenvolvimento de fármacos nos últimos anos, e tanto a genômica quanto os biofármacos têm desempenhado papel fundamental. O fluxo de inovação parece destinado a continuar.

Patogênese do câncer

Para entender a ação e os problemas dos agentes anticâncer atuais e para enfrentar as dificuldades terapêuticas que precisam ser vencidas pelos reputados novos fármacos, é importante considerar em mais detalhes a biopatologia dessa doença.

As células cancerosas manifestam, em graus variados, quatro características que as distinguem das células normais:

- *proliferação descontrolada*;
- *desdiferenciação e perda de função*;
- *invasividade*;
- *metástase*.

Gênese de uma célula cancerosa

Uma célula normal torna-se cancerosa em decorrência de uma ou mais mutações em seu DNA, que pode ser herdada ou adquirida, geralmente através da exposição a vírus ou substâncias *cancerígenas* (p. ex., produtos que contêm tabaco, amianto). Um bom exemplo é o câncer de mama: mulheres que herdam uma única cópia defeituosa dos genes de supressão tumoral *BRCA1* e *BRCA2* apresentam risco maior para o desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, a carcinogênese é um processo complexo de múltiplos

estágios, envolvendo, em geral, mais de uma alteração genética, bem como outros fatores *epigenéticos* (hormonais, cocarcinogênicos e efeitos de promoção tumoral etc.) que, por si sós, não levam ao câncer, mas aumentam a probabilidade de que mutações genéticas terminem por resultar nele.

Existem duas categorias principais de alterações genéticas importantes:

1. A ativação de *proto-oncogenes* a *oncogenes*. Proto-oncogenes são genes que normalmente controlam divisão, apoptose e diferenciação celular ([Cap. 5](#)), mas que podem converter-se em oncogenes, os quais induzem alterações malignas por ação viral ou carcinogênica.
2. A inativação de *genes de supressão tumoral*. As células normais contêm genes que suprimem alterações malignas – denominados genes de supressão tumoral (*antioncogenes*) –, e mutações nesses genes podem estar associadas a vários cânceres diferentes. A perda de função dos genes de supressão tumoral pode ser um evento crítico na carcinogênese.

Cerca de trinta genes de supressão tumoral e 100 oncogenes dominantes já foram identificados. As alterações que levam à malignidade resultam de mutações pontuais, amplificação do gene ou translocação cromossômica, em geral causadas por vírus ou carcinógenos químicos.

As características especiais das células cancerosas

Proliferação descontrolada

Geralmente não é verdadeira a afirmação de que as células cancerígenas proliferam-se com mais rapidez que as normais. Muitas células sadias na medula óssea e no epitélio do trato gastrointestinal, por exemplo, têm a propriedade de divisão rápida contínua. Algumas células cancerosas multiplicam-se lentamente (p. ex., aquelas dos tumores de células do plasma) e algumas com maior rapidez (p. ex., as células do *linfoma de Burkitt*). A questão crucial é que as células cancerosas *desviaram-se do mecanismo que normalmente regula a divisão celular e o crescimento tecidual*. É esse aspecto, e não sua velocidade de proliferação, que as distingue das células normais.

Quais são as alterações que levam à proliferação descontrolada das células tumorais? A inativação de genes de supressão tumoral ou a transformação de proto-oncogenes em oncogenes podem conferir autonomia de crescimento a uma célula e, assim, promover a proliferação descontrolada ao produzir alterações em sistemas celulares ([Fig. 56.1](#)), incluindo:

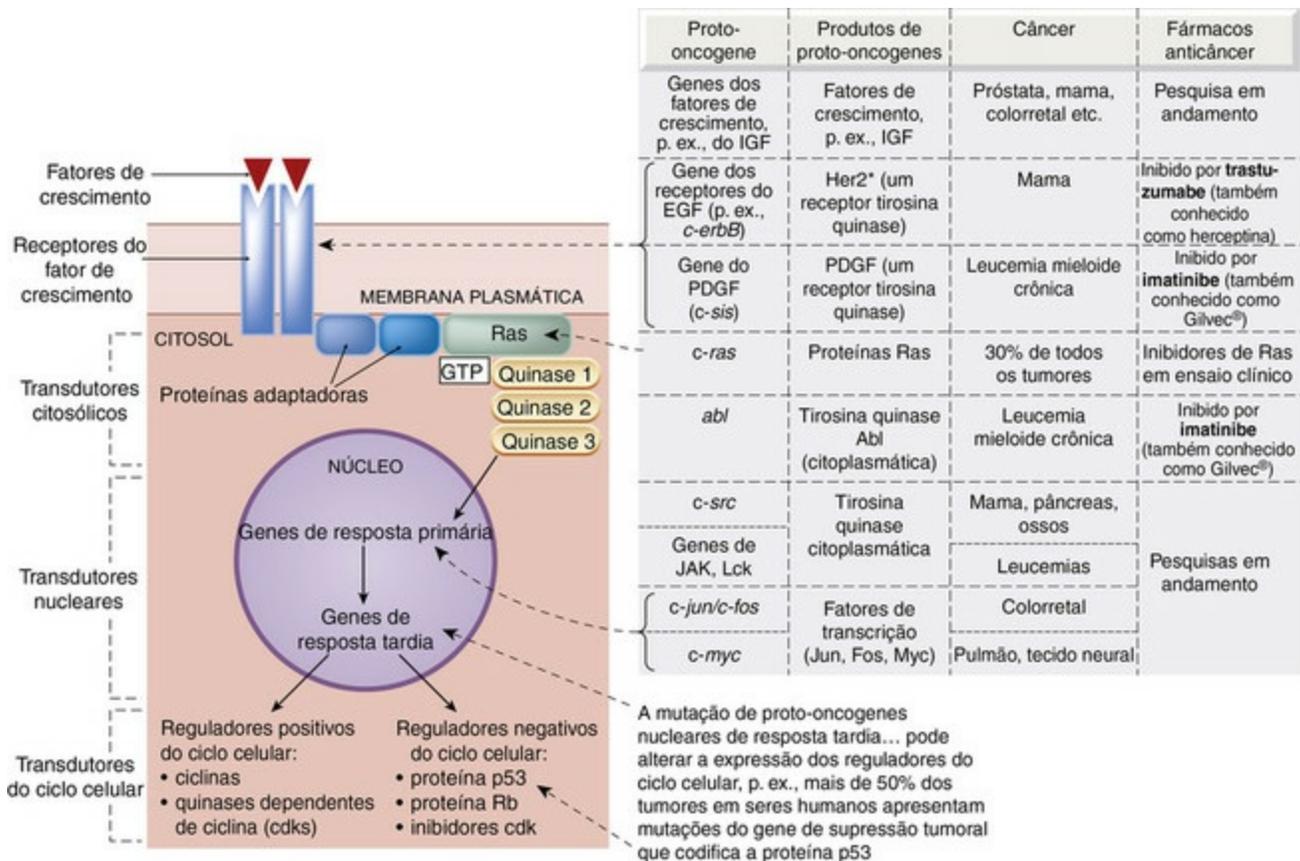


FIG. 56.1 Vias de transdução do sinal iniciadas por fatores de crescimento e sua relação com o desenvolvimento do câncer.

Alguns exemplos de proto-oncogenes e substâncias que os codificam estão ilustrados nesta tabela, bem como exemplos de cânceres associados à sua conversão em oncogenes. Os fármacos (alguns disponíveis, outros em estudo) também são mostrados. Muitos receptores do fator de crescimento são tirosina quinases, sendo que os transdutores citosólicos incluem proteínas adaptadoras que se ligam a resíduos de tirosina fosforilada nos receptores. Proteínas Ras são proteínas ligadas ao nucleotídeo guanina e têm ação GTPase; ação GTPase diminuída significa que a Ras permanece ativa. EGF, fator de crescimento epidérmico; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas. *Her2 também é denominado *her2/neu*.

- *fatores de crescimento*, seus receptores e vias de sinalização;
- nos *transdutores do ciclo celular*, como, por exemplo, ciclinas, quinases dependentes de ciclinas (cdks) ou inibidores de cdk;
- no *mecanismo apoptótico* que normalmente coordena as células anômalas;
- na *expressão da telomerase*;
- nos *vasos sanguíneos locais*, resultando em angiogênese direcionada ao tumor.

Potencialmente, todos os genes que codificam os componentes citados poderiam ser considerados oncogenes ou genes de supressão tumoral (Fig. 56.2), embora nem todos estejam igualmente propensos à transformação maligna. É preciso entender que a transformação maligna de diversos componentes é necessária ao desenvolvimento do câncer.

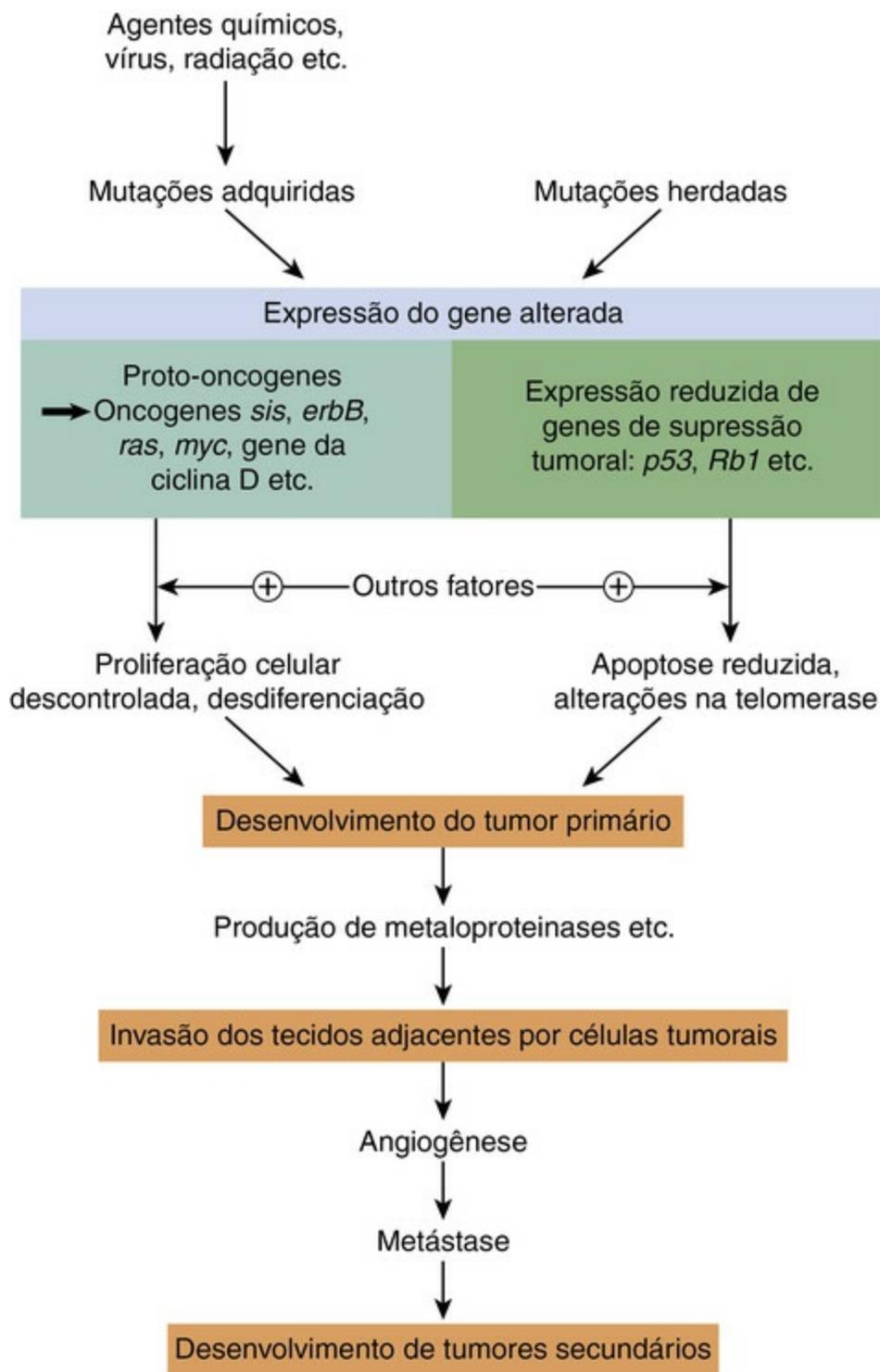


FIG. 56.2 Diagrama simplificado da gênese do câncer.

O diagrama resume as informações dadas no texto. Normalmente, a gênese do câncer é multifatorial, envolvendo mais de uma alteração genética. “Outros fatores”, conforme anteriormente especificados, podem envolver as ações de promotores, cocarcinógenos, hormônios etc., que, se por si sós não são carcinogênicos, aumentam a probabilidade de a(s) mutação(ões) genética(s) vir(em) a resultar em câncer.

Resistência à apoptose

Apoptose é a morte celular programada (Cap. 5), e mutações nos genes antiapoptóticos normalmente são pré-requisito para o câncer; na verdade, a resistência à apoptose é marco importante do câncer, podendo ser causada pela inativação de fatores pró-apoptóticos ou pela ativação de fatores antiapoptóticos.

Expressão da telomerase

Os telômeros são estruturas especializadas que recobrem os terminais dos cromossomos – como os pequenos tubos de metal na ponta dos cadarços de sapatos –, protegendo-os da degradação, da recomposição e da fusão com outros cromossomos. Além disso, a DNA polimerase não consegue duplicar facilmente os últimos poucos nucleotídeos nos terminais do DNA, e os telômeros impedem a perda dos genes “terminais”. A cada ciclo de divisão celular, uma porção do telômero sofre erosão, de maneira que acaba por se tornar não funcional. Neste ponto, a replicação do DNA cessa e a célula torna-se senescente.

Células que se dividem com rapidez, como as células-tronco e as da medula óssea, células da linha germinal e do epitélio do trato gastrointestinal, expressam a *telomerase*, enzima que mantém e estabiliza os telômeros. Se, por um lado, ela está ausente na maioria das células somáticas diferenciadas, cerca de 95% dos tumores malignos em estágio final expressam de fato essa enzima, e é isso que pode conferir “imortalidade” às células cancerosas (Buys, 2000; Keith *et al.*, 2004).

O controle dos vasos sanguíneos relacionados com o tumor

Os fatores já descritos aqui levam à proliferação descontrolada de células cancerosas individuais, mas outros fatores, particularmente o suprimento de sangue, determinam o crescimento real de um tumor sólido. Tumores de 1-2 mm de diâmetro podem obter nutrientes por difusão, mas sua expansão adicional requer *angiogênese*, ou seja, desenvolvimento de novos vasos sanguíneos em resposta a fatores de crescimento produzidos pelo tumor em evolução (Griffioen & Molema, 2000).

Desdiferenciação e perda de função

A multiplicação de células normais num tecido começa com a divisão das células-tronco indiferenciadas que dão origem às *células-filhas*, que se diferenciam em células maduras não replicativas, prontas para executar as funções apropriadas nesse tecido. Por exemplo, os fibroblastos maduros secretam e organizam a matriz extracelular; células musculares amadurecidas são capazes de se contrair etc. Uma das principais características das células cancerosas é que se desdiferenciam em graus variados. Em termos gerais, cânceres maldiferenciados multiplicam-se com mais rapidez e acarretam prognóstico pior que cânceres bem diferenciados.

Invasividade

Células normais, exceto as sanguíneas e do tecido linfoide, não são, em geral, encontradas fora de seu tecido “determinado” de origem. Isso ocorre porque, durante a diferenciação e o crescimento de tecidos e órgãos, as células normais desenvolvem certas relações espaciais umas com as outras. Essas relações são mantidas por diversos fatores de sobrevivência específicos dos tecidos que impedem a apoptose (Cap. 5). Assim, qualquer célula que escape acidentalmente perde esses sinais de sobrevivência e morre.

Por exemplo, enquanto as células do epitélio da mucosa normal do reto proliferam

continuamente à medida que o revestimento vai-se degenerando, permanecem como um epitélio de revestimento. Em contraste, um câncer da mucosa retal invade outros tecidos circundantes. As células cancerosas não só perderam, pela mutação, as restrições que possuem nas células normais, como também secretam enzimas (p. ex., metaloproteínas; [Cap. 5](#)) que desintegram a matriz extracelular, permitindo que elas se movam.

Metástases

Metástases são tumores (“secundários”) formados por células que foram liberadas do *tumor primário* ou inicial, e que atingiram outros locais através de vasos sanguíneos ou do sistema linfático, pelo transporte para outras células, ou como resultado de sua desintegração nas cavidades corporais. As metástases são a principal causa de mortalidade e morbidade na maioria dos tumores sólidos, constituindo um grande problema na terapia do câncer ([Chambers et al., 2002](#)).

Conforme já assinalado, o deslocamento ou a migração anômala de células normais levaria à morte celular programada como consequência da retirada dos fatores antiapoptóticos fundamentais. Células cancerosas que metastatizam sofreram uma série de alterações genéticas que alteram suas respostas aos fatores reguladores que controlam a arquitetura celular dos tecidos normais, permitindo que se estabeleçam “extraterritorialmente”. O crescimento local de novos vasos sanguíneos induzido pelo tumor favorece a metástase.

Tumores secundários acometem com mais frequência certos tecidos, em comparação a outros. Por exemplo, é comum a ocorrência de metástases de cânceres de mama no pulmão, nos ossos e no cérebro. A razão disso é que as células do câncer de mama expressam receptores de quimiocinas, tais como o CXCR4 ([Cap. 18](#)) em suas superfícies, e quimiocinas que reconhecem esses receptores são expressas em grande quantidade nesses tecidos, mas não em outros (p. ex., rim), facilitando o acúmulo seletivo de células nesses locais.

Princípios gerais da ação de fármacos anticâncer citotóxicos

Em experimentos com leucemias transplantáveis de crescimento rápido em camundongos, descobriu-se que determinada dose terapêutica de um fármaco citotóxico³ destrói uma fração constante das células malignas. Assim, uma dose que destrói 99,99% das células, se utilizada para tratar um tumor com 10^{11} células, ainda deixará 10 milhões (10^7) de células malignas viáveis. Assim, como o mesmo princípio se aplica a tumores de crescimento rápido em seres humanos, os esquemas de quimioterapia têm como objetivo produzir o maior número possível de destruição do total de células porque, em contraste com o que ocorre nos microrganismos, não se pode depender totalmente dos mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro contra as células malignas remanescentes. Se um tumor é removido (ou, pelo menos, *reduzido*) cirurgicamente,

qualquer *micrometástase* remanescente é altamente sensível à quimioterapia, daí seu uso como terapia adjuvante nessas circunstâncias.

Um das principais dificuldades em se tratar o câncer é que o crescimento do tumor geralmente já está muito avançado antes de seu diagnóstico. Vamos supor que um tumor surja de uma única célula e que o crescimento seja exponencial, o que pode perfeitamente ocorrer nos estágios iniciais. O tempo de “duplicação” varia, sendo, por exemplo, em torno de 24 horas no linfoma de Burkitt, duas semanas no caso de algumas leucemias e três meses nos cânceres mamários. Cerca de 30 duplicações seriam necessárias para produzir massa de células com diâmetro de 2 cm, contendo 10^9 células. Um tumor desse tipo está dentro dos limites dos procedimentos diagnósticos, muito embora pudesse passar despercebido se surgisse em um tecido como o fígado. Outras dez duplicações produziriam 10^{12} células, massa tumoral mais passível de ser letal, e que mediria cerca de 20 cm de diâmetro, se fosse uma única massa sólida.

Entretanto, o crescimento exponencial contínuo desse tipo não ocorre normalmente. No caso da maioria dos tumores sólidos, diferente das *leucemias* (tumores dos leucócitos), a taxa de crescimento cai à medida que a neoplasia cresce. Em parte, isso se deve ao fato de o tumor superar a capacidade de seu suprimento sanguíneo, e, em parte, porque nem todas as células se proliferam de forma contínua. As células de um tumor sólido podem ser consideradas de acordo com três compartimentos:

1. *Compartimento A* – consiste de células em divisão, possivelmente em ciclo celular contínuo.
2. *Compartimento B* – consiste de células em repouso (fase G_0) que, embora não se dividam, têm potencial para fazê-lo.
3. *Compartimento C* – consiste de células não mais capazes de se dividir, mas que contribuem para o volume do tumor.

Essencialmente, apenas as células no *compartimento A*, que podem formar, no máximo, 5% de alguns tumores sólidos, são suscetíveis aos principais fármacos citotóxicos atuais. As células no *compartimento C* não representam problema, mas é a existência do *compartimento B* que dificulta a quimioterapia do câncer, já que essas células não são muito sensíveis aos fármacos citotóxicos e são passíveis de reentrar no *compartimento A* depois da quimioterapia.

A maioria dos fármacos anticâncer, sobretudo os citotóxicos, afeta apenas um aspecto característico da biologia da célula cancerosa – a divisão celular –, mas não tem nenhum efeito inibidor específico na invasividade, na perda de diferenciação ou na tendência para criar metástases. Em muitos casos, a ação antiproliferativa deriva de ação durante a fase S do ciclo celular, e o dano resultante ao DNA inicia a apoptose. Além disso, na medida em que seu alvo principal é a divisão celular, elas afetarão todos os tecidos normais em divisão rápida, e assim é provável que produzam, em maior ou menor grau, os seguintes efeitos tóxicos gerais:

- *toxicidade à medula óssea* (mielossupressão), com queda na produção de leucócitos e, portanto, queda na resistência a infecções;
- *comprometimento da cicatrização*;
- *perda de pelos/cabelos* (alopecia);

- dano ao *epitélio gastrointestinal* (incluindo membranas da mucosa oral);
- *depressão do crescimento em crianças*;
- *esterilidade*;
- *teratogenicidade*;
- *carcinogenicidade* – porque muitos fármacos citotóxicos são mutagênicos.

A rápida destruição celular também acarreta o catabolismo extenso da purina, e os uratos podem precipitar-se nos túbulos renais e causar lesão renal. Por fim, quase todos os agentes citotóxicos produzem náuseas e vômitos graves, um “impedimento intrínseco” agora feliz e largamente ultrapassado devido à moderna profilaxia antiemética (Cap. 30).

Fármacos anticâncer

Os principais fármacos anticâncer podem ser divididos nas seguintes categorias gerais:

- *Fármacos citotóxicos*. Incluem:
 - *agentes alquilantes* e substâncias relacionadas, que formam ligações covalentes com o DNA e, assim, impedem sua replicação;
 - *antimetabólitos*, que bloqueiam ou subvertem uma ou mais vias metabólicas envolvidas na síntese do DNA;
 - *antibióticos citotóxicos*, ou seja, substâncias de origem microbiana que evitam a divisão celular nos mamíferos;
 - *derivados de plantas* (p. ex., alcaloides da vinca, taxanos, campotecinas): a maioria desses agentes afeta de forma específica a função microtubular e, portanto, a formação do fuso mitótico.



Patogênese e quimioterapia do câncer: princípios gerais

- O câncer surge como resultado de uma série de alterações genéticas e epigenéticas. As principais lesões são:
 - inativação de genes de supressão tumoral;
 - ativação de oncogenes (mutação dos genes normais que controlam a divisão celular e outros processos).
- As células cancerosas apresentam quatro características que as distinguem das células normais:
 - proliferação descontrolada;
 - perda de função em virtude da incapacidade de se diferenciar;
 - invasividade;
 - capacidade de produzir metástases.
- As células cancerosas apresentam proliferação descontrolada decorrente de alterações em:
 - fatores de crescimento e/ou seus receptores;
 - vias de sinalização intracelular, sobretudo aquelas que controlam ciclo celular e apoptose;

– expressão da telomerase

- A proliferação deve ser sustentada por angiogênese relacionada com o tumor.
- Os fármacos anticâncer, em sua maioria, são antiproliferativos – muitos danificam o DNA e, portanto, inibem a apoptose. Afetam, também, células normais de divisão rápida e, assim, tendem a deprimir a medula óssea, prejudicar a cicatrização e deprimir o crescimento. A maioria causa náuseas, vômitos, esterilidade, alopecia e teratogenicidade.
- *Hormônios*, dos quais os mais importantes são os esteroides (p. ex., glicocorticoides, [Cap. 33](#)), bem como drogas que suprimem a síntese de estrógenos (p. ex., inibidores da aromatase) ou a secreção de hormônios sexuais masculinos (p. ex., análogos da gonadorelina, [Cap. 35](#)) ou ainda antagonizam a ação hormonal (p. ex., antagonistas do estrógeno e do andrógeno, [Cap. 35](#)).
- *Inibidores de proteína quinase*: estes fármacos inibem as proteínas quinases (em geral, tirosina quinases, mas às vezes outras) envolvidas na transdução do sinal do receptor do fator de crescimento. São cada vez mais utilizados numa variedade de doenças malignas específicas ([Krause e Van Etten, 2005](#)).
- *Anticorpos monoclonais*: de importância crescente em determinados tipos de câncer.
- *Diversos agentes* que não se encaixam facilmente nas categorias anteriores.

O uso clínico dos fármacos anticâncer é território do oncologista, que seleciona esquemas de tratamento apropriados ao paciente com o objetivo de curar, prolongar a vida ou promover a terapia paliativa.⁴ Há mais de 80 substâncias disponíveis no Reino Unido com essa finalidade que, frequentemente, são utilizadas em combinação. Os principais tratamentos estão listados na [Tabela 56.1](#). Por razões de espaço, restringimos nossa discussão dos mecanismos de ação aos exemplos comuns de cada grupo. Um livro ([Airley, 2009](#)) fornece informações detalhadas.

Tabela 56.1

Visão geral de fármacos anticâncer

Tipo	Grupo	Exemplos	Mecanismo principal
Alquilantes e agentes relacionados	Mostardas nitrogenadas	Bendramustina, clorambucilo, ciclofosfamida, estramustina, ^a ifosfamida, melfalano	Ligação cruzada entre cadeias de DNA
	Nitrosureias	Carmustina, lomustina	
	Composto de platina	Carboplatina, cisplatina, oxaliplatina	
	Outros	Busulfano, dacarbazina, hidroxycarbamida, mitobronitolo, treossulfano, procarbazona, tiotepa, temozolimide	
Antimetabólitos	Antagonista do folato	Metotrexato, pemetrexed, raltitrexed	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA
	Via da pirimidina	Azacitidina, capecitabina, citarabina, decitabina, fluorouracilo, gencitabina,	

		tegafur	
	Via da purina	Cladibrina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, pentostatina, tioguanina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclina	(Amascrina), daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, (mitoxantrina)	Vários efeitos na síntese do DNA/RNA e ação da topoisomerase
	Outros	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina, trabectedina	
Derivados de plantas e compostos semelhantes	Taxanos	Cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel	Arranjo dos microtúbulos; impede a formação do fuso mitótico
	Alcoídes da vinca	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina (eribulin)	
	Campofecinas	Irinotecano, topotecano	Inibição da topoisomerase
	Outros	Etoposida	
Hormônios/antagonistas	Hormônios/análogos	Buserelina, dietilestilbestrol, etinilestradiol, goserelina, histrelina, lanreotida, leuporrelina, medroxiprogesterona, megestrol, noristerona, triptorrelina, octreotida, pasreotida	Atuam como agonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para perturbar o crescimento tumoral hormonodependente
	Antagonistas	Bicalutamida, ciproterona, degarelix, flutamida, fulvestranto, mitotano, tamoxifeno, toremifina	
	Inibidores de aromatase	Anastrozole, exemestano, letrozol	
Inibidores da proteína quinase	Inibidores da tirosina quinase ou de outras quinases	Axitinibe, crizotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, lapatinibe, nilotinibe, pazopanibe, ruxolitinibe, sunitinibe, vandetanibe, vemurafenibe	A inibição de quinases envolvidas na transdução do receptor do fator de crescimento
	Inibidores da Pan quinase	Everolimus, sorafenib, temsirolimus	
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumabe, trastuzumabe	Bloqueia a proliferação celular
	Anti-CD20/CD30/CD50	Brentixumabe, ofatumabe, rituximabe	Inibição da proliferação linfocitária
	Anti-CD3/EpCAM ou CTLA-4	Catumaxomabe	Liga-se a moléculas de adesão para promover morte celular
	Anti-VEGF	Bevacizumabe	Impede angiogênese
Vários	Antagonistas do receptor X retinoide	Bexaroteno	Inibe proliferação e diferenciação celular
	Inibidor do proteassoma	Bortezemibe	Ativação da morte celular programada
	Enzima	Cristantaspase	Esgota asparagina
	Citotóxicos fotoativadores	Porfímero, temoporfina	Acumulam-se nas células e provocam sua morte quando ativados pela luz

*Combinação de estrógeno e clormetina. Os fármacos entre parênteses têm ações farmacológicas semelhantes, mas não estão, necessariamente, relacionados no aspecto químico.

Agentes alquilantes e substâncias relacionadas

Agentes alquilantes e substâncias relacionadas contêm grupos químicos que conseguem formar ligações covalentes com substâncias nucleofílicas particulares na célula (como o DNA). Com os próprios agentes alquilantes, a etapa principal é a formação de um *íon carbono* – um átomo de carbono com apenas seis elétrons em sua camada externa. Esses íons são altamente reativos e reagem de forma instantânea com um doador de elétron, como os grupos amina, hidroxila ou sulfidroxila. A maioria dos agentes alquilantes anticâncer citotóxicos é *bifuncional*, ou seja, possui dois grupos alquilantes (Fig. 56.3).

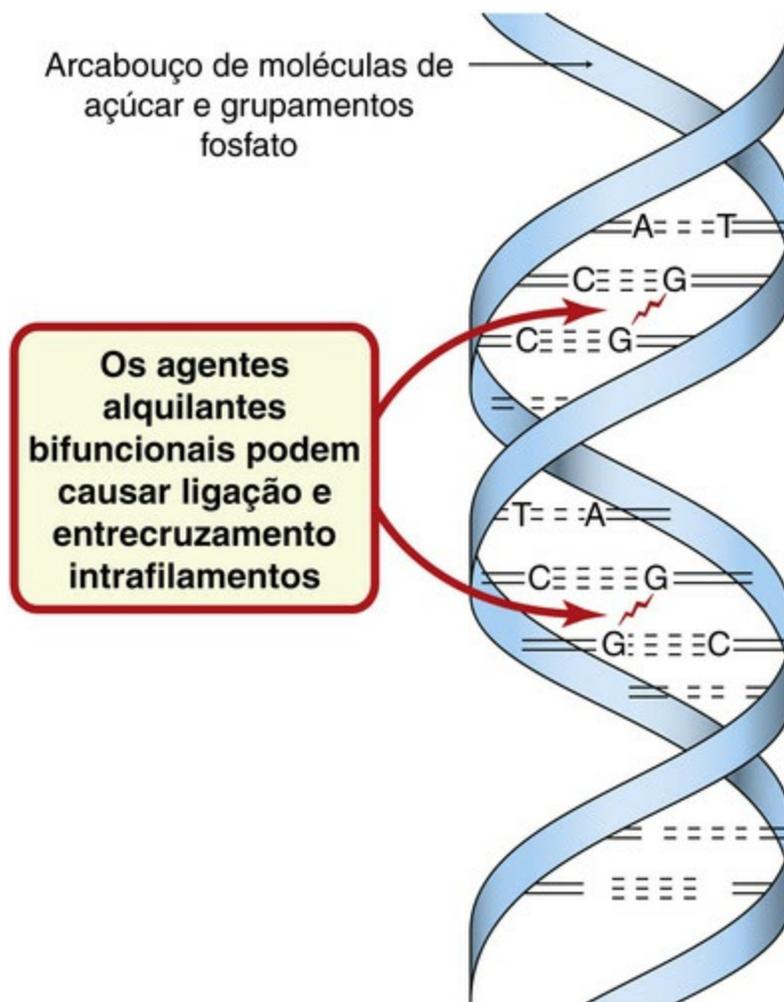


FIG. 56.3 Efeitos de agentes alquilantes bifuncionais no DNA. Observe o entrecruzamento das duas guaninas. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

▼ Por ser extremamente nucleofílico, é possível que o nitrogênio na posição 7 (N7) da guanina seja o principal alvo molecular da alquilação no DNA (Fig. 56.3), embora N1 e N3 da adenina e N3 da citosina também possam ser afetados. Um agente bifuncional, ao reagir com dois grupos, pode causar entrecruzamento intra ou intercadeias. Isso interfere não só na transcrição, mas também na replicação do DNA, o que provavelmente é o efeito crítico dos agentes alquilantes anticâncer. Outros efeitos da alquilação em N7 guanina são a excisão da base da guanina com a cisão da cadeia principal, ou o pareamento da guanina alquilada com timina em vez de citosina, e

eventual substituição do par GC pelo par AT. Seu principal impacto é observado durante a replicação (fase S), quando algumas zonas do DNA estão não pareadas e mais suscetíveis à alquilação. Isso resulta em bloqueio em G₂ e subsequente morte celular apoptótica.

Todos os agentes alquilantes deprimem a função da medula óssea e causam perda de cabelo e transtornos gastrointestinais. Com o uso prolongado, ocorrem dois outros efeitos adversos: depressão da *gametogênese* (sobretudo nos homens), levando à esterilidade e ao aumento no risco do desenvolvimento de *leucemia não linfocítica* aguda e outras malignidades.

Os agentes alquilantes estão entre os mais empregados de todos os fármacos anticâncer (cerca de 20 estavam aprovados no Reino Unido, na época de confecção deste livro). Apenas os mais utilizados serão discutidos aqui.

Mostardas nitrogenadas

As mostardas nitrogenadas estão relacionadas com o “gás mostarda” usado durante a Primeira Guerra Mundial;⁵ sua fórmula básica (R-N-bis-(2-cloroetil)) é mostrada na [Figura 56.4](#). No corpo, cada cadeia lateral de 2-cloroetil sofre ciclização intramolecular, com a liberação de um Cl⁻. O derivado altamente reativo *etileno imônio*, então formado, consegue interagir com o DNA ([Figs. 56.3 e 56.4](#)) e outras moléculas.

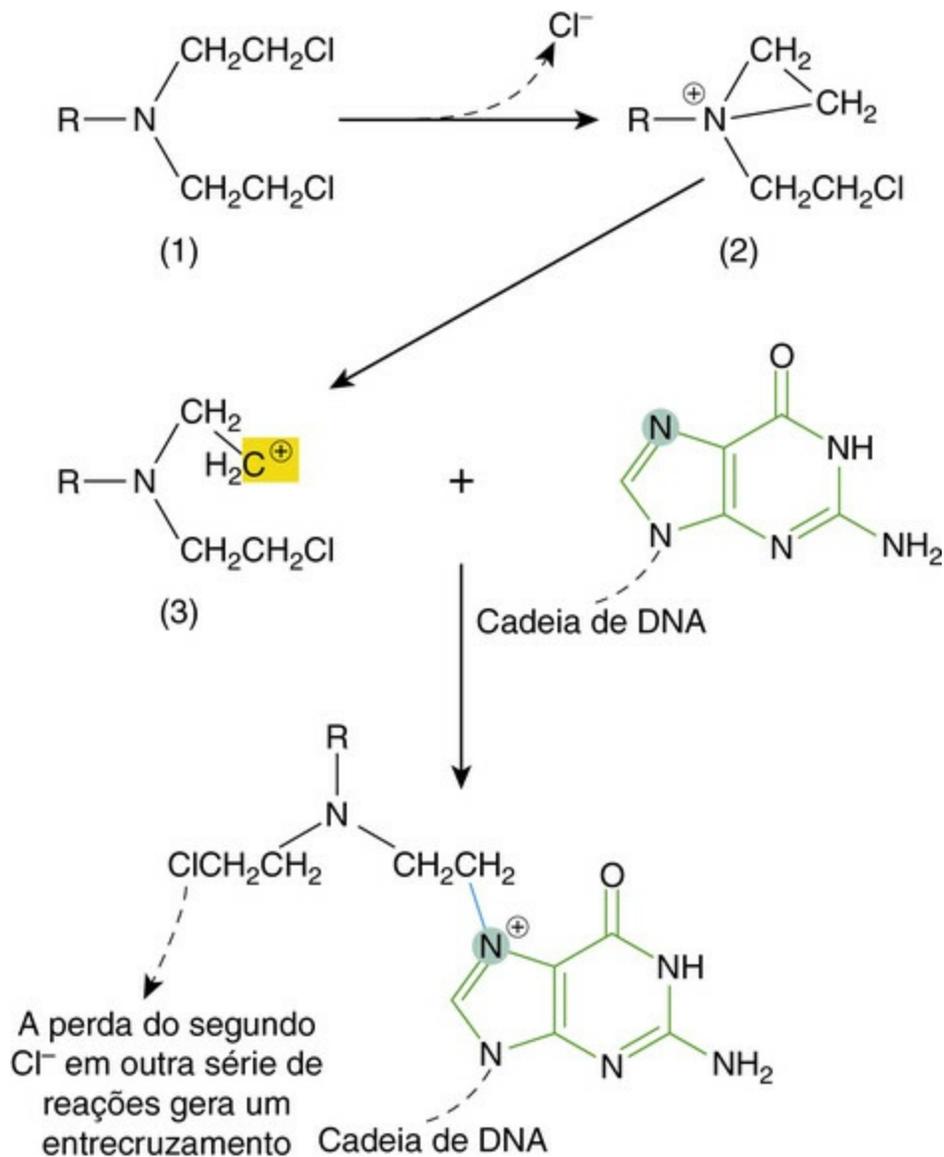


FIG. 56.4 Um exemplo de alquilação e entrecruzamento do DNA por uma mostarda nitrogenada. Uma bis(cloroetil)amina (1) sofre ciclização intramolecular, formando um cátion etileno imônio instável (2) e liberando Cl^- , sendo que a amina terciária é transformada em um composto do amônio quaternário. O anel tenso do intermediário etileno imônio abre-se, formando um íon carbono reativo (no quadro amarelo) (3), que reage imediatamente com N7 da guanina (no círculo verde), gerando 7-alquilguanina (ligação realçada em azul), sendo que o N7 converte-se em um amônio nitrogenado quaternário. Essas reações podem, então, repetir-se com o outro $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, gerando um entrecruzamento.

A **ciclofosfamida** é, provavelmente, o agente alquilante mais usado. É inativa até ser metabolizada no fígado pelas oxidases de função mista do P450 (Cap. 9). Tem efeito pronunciado nos linfócitos e pode, também, ser usada como imunossupressor (Cap. 26). Em geral, é administrada por via oral ou intravenosa. Os efeitos tóxicos importantes são náusea e vômito, depressão da medula óssea e cistite hemorrágica. Esse último efeito (que também ocorre com o fármaco relacionado **ifosfamida**) é causado pelo metabólito *acroleína* e pode ser aliviado por aumento da ingestão de líquidos e administração de substâncias doadoras de sulfidríla, tais como **N-acetilcisteína** ou **mesna** (2-mercaptoetano-sulfonato sódico). Esses agentes reagem com a *acroleína*, formando um composto não tóxico (Caps. 9 e 57).

▼ Outras mostardas nitrogenadas utilizadas incluem **bendamustina**, ifosfamida,

clorambucila e melfalana. A **estramustina** é uma combinação de clormetina (mustina) com um estrógeno. Tem ação tanto citotóxica quanto hormonal e é usada no tratamento do câncer de próstata.

Nitrossoureas

Exemplos incluem **lomustina** e **carmustina**. Como são hidrossolúveis e atravessam a barreira hematoencefálica, são usadas em tumores do cérebro e das meninges. Entretanto, a maioria das nitrossoureas apresenta efeito cumulativo depressor grave sobre a medula óssea, que se instala 3-6 semanas depois do início do tratamento.

Outros agentes alquilantes

O **bussulfano** tem efeito seletivo na medula óssea, deprimindo a formação de granulócitos e plaquetas em baixa dosagem e de hemácias em dosagens mais elevadas. Tem pouco ou nenhum efeito sobre o tecido linfóide ou o trato gastrointestinal. É usado na leucemia granulomatosa crônica.

A **dacarbazina**, um pró-fármaco, é ativada no fígado, e a substância resultante é clivada subsequentemente na célula-alvo para liberar um derivado alquilante. Os efeitos adversos incluem mielotoxicidade, náuseas e vômitos severos. A **temozolomida** é um composto relacionado, com uso restrito (glioma maligno).

A **procarbazina** inibe a síntese de DNA e RNA e interfere na mitose na interfase. Seus efeitos podem ser mediados pela produção de metabólitos ativos. É administrada por via oral, e seu uso principal é na doença de Hodgkin. Causa ações semelhantes ao **dissulfiram** com álcool ([Cap. 49](#)), exacerba os efeitos dos depressores do sistema nervoso central e, como se trata de inibidor fraco da monoamino-oxidase, pode produzir hipertensão se administrada com alguns agentes simpatomiméticos ([Cap. 47](#)). Outros agentes alquilantes em uso clínico incluem **hidroxicarbamida**, **mitobronitol**, **tiotepa** e **treossulfano**.

Compostos de platina

A **cisplatina** é um complexo de coordenação plano hidrossolúvel, contendo um átomo de platina central cercado por dois átomos de cloro e dois grupos amônia. Sua ação é análoga à dos agentes alquilantes. Quando entra na célula, o Cl^- dissocia-se, deixando um complexo reativo que reage com a água e, então, interage com o DNA. Causa entrecruzamento intrafilamentos, provavelmente entre N7 e O6 das moléculas de guanina adjacentes, resultando na desnaturação local do DNA.

A cisplatina revolucionou o tratamento dos tumores sólidos de testículo e ovário. Terapeuticamente, é administrada por injeção ou infusão intravenosa lenta. É altamente nefrotóxica, e é preciso instituir rígidos esquemas de hidratação e diurese com seu uso. Apresenta baixa mielotoxicidade, mas causa náuseas e vômitos muito graves. Os antagonistas do receptor 5-HT₃ (p. ex., **ondansetrona**; [Caps. 15, 30 e 39](#)) são muito efetivos na prevenção desse efeito e transformaram a quimioterapia com base na cisplatina. Zumbido e perda auditiva podem ocorrer em faixa de frequência alta, bem como

neuropatias periféricas, hiperuricemia e reações anafiláticas.

▼ A **carboplatina** é um derivado da cisplatina. Como apresenta menores nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos que a cisplatina (embora seja mais mielotóxica), às vezes é administrada ambulatorialmente. A **oxaliplatina** é outro composto que contém platina com aplicação restrita.

Antimetabólitos

Antagonistas do folato

O principal antagonista do folato é o **metotrexato**, um dos fármacos mais utilizados na quimioterapia do câncer. Folatos são essenciais para a síntese de nucleotídeos purínicos e timidilato, os quais, por sua vez, são vitais para a síntese de DNA e a divisão celular. (Esse tópico também está discutido nos [Caps. 25, 50 e 54.](#)) A principal ação dos antagonistas do folato é interferir na síntese de timidilato.

▼ Em termos estruturais, o folato consiste em três elementos: um *anel de pteridina*, *ácido p-aminobenzoico* e *ácido glutâmico* ([Fig. 56.5](#)). Os folatos são ativamente captados pelas células, onde são convertidos em poliglutamatos. Para agirem como coenzimas, os folatos precisam ser reduzidos a tetra-hidrofolato (FH_4). Essa reação em duas etapas é catalisada pela *di-hidrofolato redutase*, que converte o substrato primeiro em di-hidrofolato (FH_2) e depois em FH_4 ([Fig. 56.6](#)). O FH_4 opera como cofator essencial de transporte de grupos metila necessários à transformação de 2'-desoxiuridilato (DUMP) em 2'-desoxitimidilato (DTMP), e este é vital para a síntese de DNA e purinas. Durante a formação de DTMP a partir de DUMP, o FH_4 é convertido novamente em FH_2 , permitindo que o ciclo se repita. O metotrexato tem maior afinidade que o FH_2 pela di-hidrofolato redutase e, assim, inibe a enzima ([Fig. 56.6](#)), depletando o FH_4 intracelular. A ligação de metotrexato a di-hidrofolato redutase envolve uma ligação adicional ausente quando o FH_2 se liga. A reação mais sensível à depleção de FH_4 é a formação de DTMP.

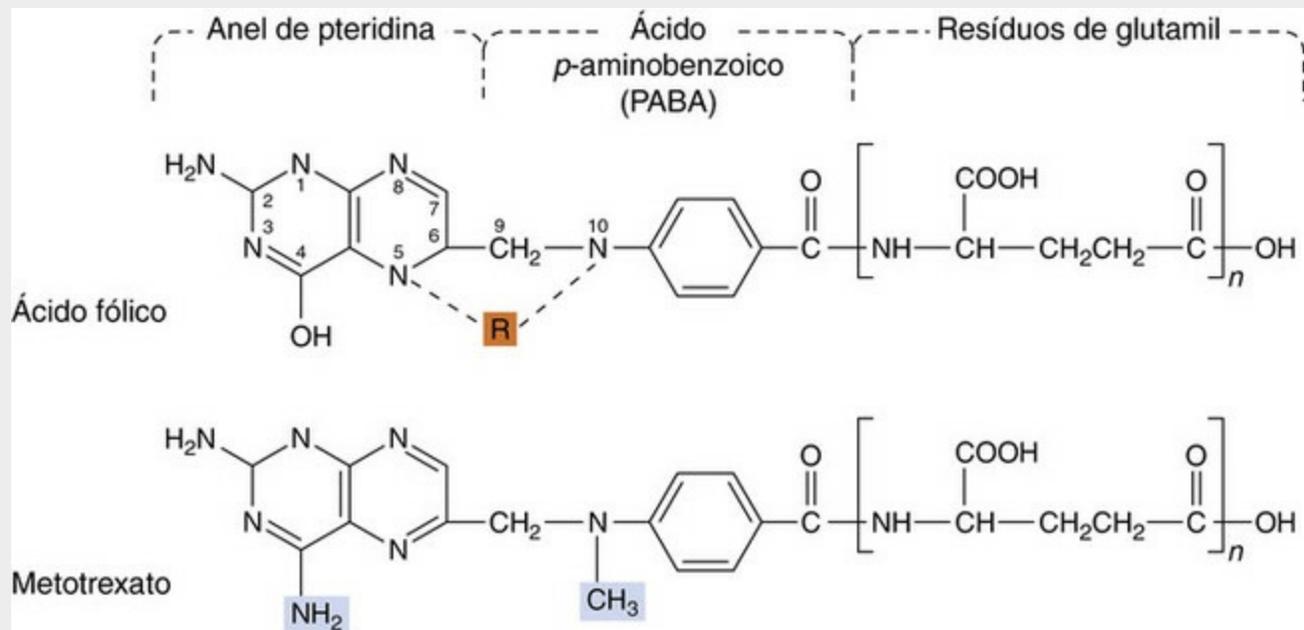


FIG. 56.5 Estrutura do ácido fólico e do metotrexato.

Ambas as substâncias são vistas como poliglutamatos. No tetra-hidrofolato, grupos de um carbono (R, no quadro laranja) são transportados em N5 ou N10 ou ambos (mostrado nas linhas tracejadas). Os pontos em que o metotrexato difere do ácido fólico endógeno estão assinalados nos quadros azuis.

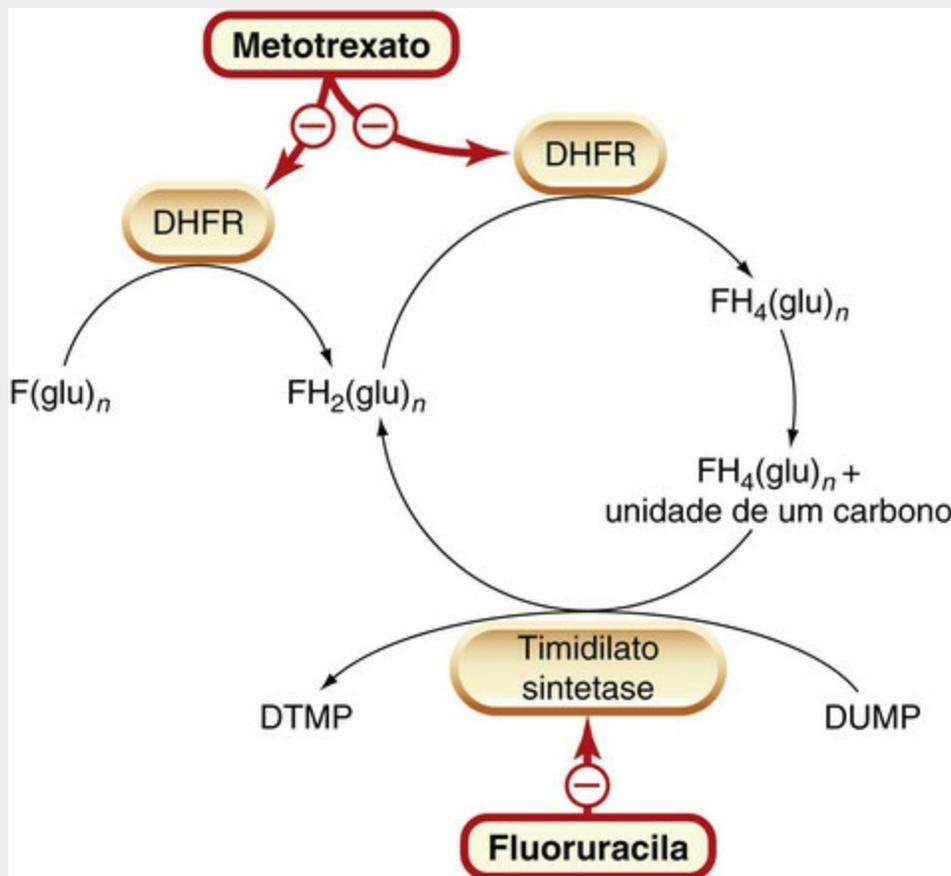


FIG. 56.6 Diagrama simplificado da ação do metotrexato e da fluoruracila na síntese da timidilase.

O poliglutamato tetra-hidrofolato $\text{FH}_4(\text{glu})_n$ funciona como transportador de uma unidade de um carbono, proporcionando o grupo metil necessário à conversão de 2'-desoxiuridilato (DUMP) em 2'-desoxitimidilato (DTMP) por timidilato sintetase. Essa transferência de um carbono resulta na oxidação de $\text{FH}_4(\text{glu})_n$ em $\text{FH}_2(\text{glu})_n$. A fluoruracila é convertida em FDUMP, que inibe a timidilato sintetase. DHFR, di-hidrofolato redutase.

Em geral, o metotrexato é administrado por via oral, mas também pode ser administrado via intramuscular, intravenosa ou intratecal. O fármaco apresenta baixa lipossolubilidade e, assim, não atravessa prontamente a barreira hematoencefálica. É, portanto, captado, de forma ativa, nas células pelo sistema de transporte do folato e é metabolizado em derivados de poliglutamato, que ficam retidos na célula por semanas (ou até mesmo meses) na ausência do fármaco extracelular. A resistência ao metotrexato pode desenvolver-se em células tumorais por diversos mecanismos (ver adiante). O metotrexato também é usado como agente imunossupressor no tratamento de artrite reumatoide, psoríase e outras condições autoimunes (Cap. 26).

Os efeitos adversos incluem depressão da medula óssea e dano ao epitélio do trato gastrointestinal. Pode ocorrer pneumonite. Além disso, esquemas de doses elevadas – doses dez vezes maiores do que as doses-padrão, por vezes usados em pacientes com resistência ao metotrexato – podem levar à nefrotoxicidade, causada pela precipitação do fármaco ou de um metabólito seu nos túbulos renais. Esquemas com doses elevadas devem ser seguidos por “resgate” com *ácido folínico* (uma forma de FH_4).



Fármacos anticâncer: agentes alquilantes e substâncias relacionadas

- Os agentes alquilantes têm grupos que formam ligações covalentes com substituintes celulares; um íon carbono é o intermediário reativo. A maioria tem dois grupos alquilantes e pode entrecruzar o DNA. Isso provoca replicação defeituosa e quebra da cadeia.
 - Seu principal efeito ocorre durante a síntese do DNA, e o dano resultante desencadeia a apoptose.
 - Os efeitos adversos incluem mielossupressão, esterilidade e risco de leucemia não linfocítica.
 - Os principais agentes alquilantes são:
 - mostardas nitrogenadas, como, por exemplo, a **ciclofosfamida**, que é convertida em mostarda de fosforamida (a molécula citotóxica); a mielossupressão pela **ciclofosfamida** atinge, sobretudo, os linfócitos;
 - nitrossoureas, como, por exemplo, a **lomustina**, podem agir nas células em não divisão, conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e podem causar mielotoxicidade cumulativa posterior.
- Os compostos de platina (p. ex., a **cisplatina**) causam ligações intrafilamentos no DNA. A **cisplatina** apresenta baixa mielotoxicidade, mas causa náuseas e vômitos severos e pode ser nefrotóxica. A cisplatina revolucionou o tratamento dos tumores de células germinais.

Quimicamente relacionados com o folato, também estão o **raltitrexede**, que inibe a timidilato sintetase, e o **pemetrexede**, que inibe a timidilato transferase.

Análogos de pirimidina

A **fluoruracila**, um análogo da uracila, também interfere na síntese de DTMP (Fig. 56.6). É convertida em um nucleotídeo “falso”, o *monofosfato de fluordesoxiuridina* (FDUMP), que interage com a timidilato sintetase, mas não pode ser convertido em DTMP. O resultado é a inibição do DNA, mas não do RNA ou da síntese de proteína.

Em geral, a fluoruracila é administrada por via parenteral. Os principais *efeitos adversos* são dano ao epitélio gastrointestinal e mielotoxicidade. Também podem ocorrer transtornos cerebelares. Duas outras drogas, **capecitabina** e **tegafur**, são metabolizadas para fluorouracilo.

A **citarabina** (citosina arabinosídeo) é um análogo do nucleosídeo de ocorrência natural 2'-desoxicitidina. O fármaco entra na célula-alvo e sofre as mesmas reações de fosforilação que o nucleosídeo endógeno, produzindo *trisfosfato de citosina arabinosídeo*, que inibe a DNA polimerase (Fig. 56.7). Os principais efeitos adversos envolvem a medula óssea e o trato gastrointestinal, havendo, também, náuseas e vômitos.

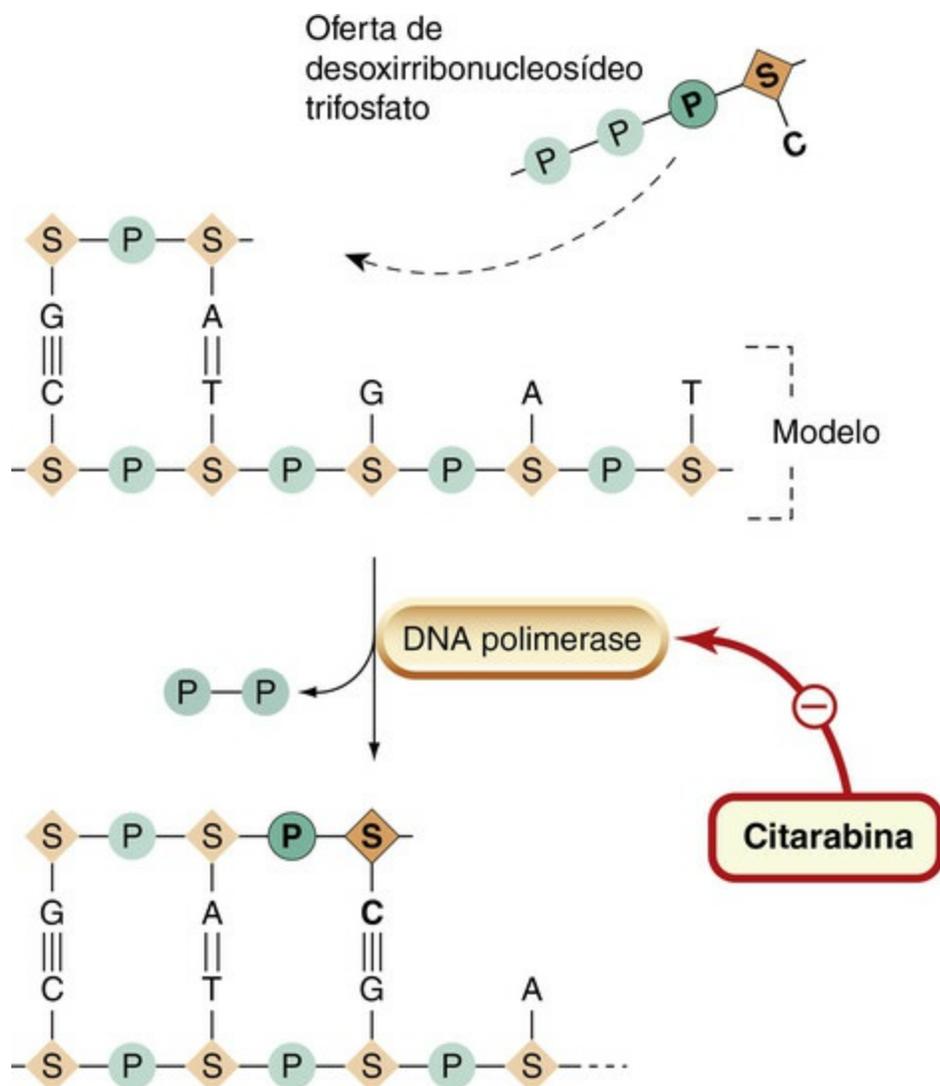


FIG. 56.7 O mecanismo de ação da citarabina (citosina arabinosídeo). Para detalhes da ação da DNA polimerase, ver a [Figura 50.5](#). A citarabina é um análogo da citosina.

A **gencitabina**, um análogo da citarabina, apresenta poucas ações adversas, basicamente uma síndrome semelhante à influenza (gripe) e mielotoxicidade branda. Costuma ser administrada em combinação com outros fármacos, como a cisplatina. A **azacitidina** e a **decitabina** inibem a DNA metilase.

Análogos da purina

Os principais análogos da purina anticâncer incluem **cladribina**, **clofarabina**, **fludarabina**, **pentostatina**, **nelarabina**, **mercaptopurina** e **tioguanina**.

A fludarabina é metabolizada para trifosfato e inibe a síntese de DNA por ações semelhantes às da citarabina. É mielossupressora. A pentostatina apresenta um mecanismo de ação diferente. Inibe a adenosina desaminase, a enzima que transforma adenosina em inosina. Tal ação interfere em vias críticas no metabolismo da purina e pode ter efeitos significativos na proliferação celular. A cladribina, a mercaptopurina e a tioguanina são usadas principalmente no tratamento da leucemia.



Os antimetabólitos bloqueiam ou subvertem as vias da síntese do DNA.

- *Antagonistas do folato.* O **metotrexato** inibe a di-hidrofolato redutase, evitando a geração de tetra-hidrofolato, que interfere na síntese de timidilato.
- *Análogos de pirimidina.* A **fluoruracila** é convertida em um nucleotídeo “falso” e inibe a síntese de timidilato. Em sua forma trifosfato, a **citarabina** inibe a DNA polimerase. São agentes mielossupressores potentes.
- *Análogos da purina.* A **mercaptapurina** é convertida em nucleotídeo falso. Em sua forma trifosfato, a **fludarabina** inibe a DNA polimerase e é mielossupressora. A **pentostatina** inibe a adenosina desaminase – uma via crítica no metabolismo da purina.

Antibióticos citotóxicos

Trata-se de um grupo de fármacos amplamente empregados e que produz seus efeitos basicamente pela ação direta no DNA. Como regra, não devem ser administrados em conjunto com a radioterapia, já que a carga acumulada de toxicidade é muito elevada.

Doxorrubicina e as antraciclinas

Doxorrubicina, **idarrubicina**, **daunorrubicina** e **epirrubicina** são antibióticos antraciclínicos amplamente utilizados; a **mitoxantrona (mitozantrona)**, por sua vez, é um derivado.

A doxorrubicina apresenta diversas ações citotóxicas. Liga-se ao DNA e inibe tanto a síntese de DNA quanto a de RNA, mas sua principal ação citotóxica parece ser mediada por efeito na topoisomerase II (uma DNA girase; [Cap. 50](#)), cuja atividade é bastante intensa nas células em proliferação. Durante a replicação da hélice do DNA, é preciso haver rotação reversível em torno da forquilha de replicação para evitar que a molécula-filha de DNA fique inextricavelmente emaranhada durante a segregação mitótica. O “giro” em torno do eixo é produzido pela topoisomerase II, que corta ambos os filamentos do DNA e, subsequentemente, volta a fechar as rupturas. A doxorrubicina intercala-se no DNA, e seu efeito consiste, essencialmente, em estabilizar o complexo DNA-topoisomerase II, depois de os filamentos terem sido cortados, interrompendo, assim, o processo nesse ponto.

A doxorrubicina é administrada por infusão intravenosa. O extravasamento no local da injeção pode provocar necrose local. Além dos efeitos adversos gerais, o fármaco pode causar dano cardíaco cumulativo relacionado com a dose, levando a disritmias e insuficiência cardíaca. Tal ação pode resultar da geração de radicais livres. Também ocorre, com frequência, perda pilosa acentuada.

Dactinomicina

A **dactinomicina** intercala-se no sulco menor do DNA, entre pares adjacentes de guanina-citosina, interferindo no movimento da RNA polimerase ao longo do gene e, assim, evitando a transcrição. Há também evidências de que esse agente tem ação semelhante à

das antraciclinas na topoisomerase II. O fármaco produz a maioria dos efeitos adversos anteriormente descritos, exceto cardiotoxicidade. É usada principalmente no tratamento de cânceres pediátricos.

Bleomicinas

As bleomicinas são um grupo de antibióticos glicopeptídeos quelantes de metal que degradam o DNA pré-formado, causando fragmentação da cadeia e liberação de bases livres. Considera-se que tal ação envolva quelação de ferro ferroso e interação com oxigênio, o que resulta na oxidação do ferro e na geração de radicais superóxido e/ou hidroxila. A **bleomicina** é mais efetiva na fase G_2 do ciclo celular e da mitose, mas também é ativa nas células em não divisão (*i. e.*, células na fase G_0 ; [Cap. 5, Fig. 5.4](#)). Costuma ser usada para tratar câncer de células germinativas. Ao contrário da maioria dos fármacos anticâncer, a bleomicina causa pouca mielossupressão; seu efeito tóxico mais grave é a fibrose pulmonar, que ocorre em 10% dos pacientes tratados, sendo relatada como evento fatal em 1% dos casos. Podem ocorrer também reações alérgicas. Cerca da metade dos pacientes manifesta reações mucocutâneas (quase sempre, as palmas das mãos são atingidas), e muitos desenvolvem hiperpirexia.

Mitomicina

Após a ativação enzimática, a **mitomicina** age como agente alquilante bifuncional, ligando-se preferencialmente em O6 do núcleo da guanina. Faz ligações cruzadas no DNA e também pode degradar o DNA por meio da geração de radicais livres. Causa mielossupressão tardia acentuada e também pode causar dano renal e fibrose do tecido pulmonar.



Fármacos anticâncer: antibióticos citotóxicos

- A **doxorubicina** inibe a síntese de DNA e RNA; o efeito no DNA se dá principalmente pela interferência na ação da topoisomerase II. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, mielossupressão e alopecia. O fármaco é cardiotoxico em doses elevadas.
- A **bleomicina** causa fragmentação das cadeias do DNA. O fármaco age em células em não divisão. Os efeitos adversos incluem febre, alergias, reações mucocutâneas e fibrose pulmonar. Virtualmente, não há nenhuma mielossupressão.
- A **dactinomicina** intercala-se no DNA, interferindo na RNA polimerase e inibindo a transcrição. Também afeta a ação da topoisomerase II. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e mielossupressão.
- A **mitomicina** é ativada para produzir um metabólito alquilante.

Derivados de plantas

Vários produtos vegetais que ocorrem naturalmente exercem potentes efeitos citotóxicos e têm aplicação como medicamentos anticancerígenos.

Alcaloides da vinca

Os alcaloides da vinca derivam da *Madagascar periwinkle* (*Catharanthus roseus*). Os principais membros do grupo são **vincristina**, **vimblastina** e **vindesina**. A **vinflumina** (um alcaloide da vinca fluorado) e a **vinorelbina** são alcaloides de vinca semissintéticos com propriedades semelhantes. Os fármacos ligam-se à tubulina e inibem a polimerização em microtúbulos, impedindo a formação do fuso nas células em divisão e originando a parada na metáfase. Seus efeitos manifestam-se apenas durante a mitose. Eles também inibem outras atividades celulares que requerem o funcionamento microtubular, como a fagocitose de leucócitos e a quimiotaxia, bem como o transporte axonal em neurônios.

Os efeitos adversos dos alcaloides da vinca diferem de outros fármacos anticâncer. A vincristina tem atividade mielossupressora muito leve, mas é neurotóxico e comumente causa *parestesias* (alterações sensoriais), dor abdominal e fraqueza. A vimblastina é menos neurotóxica, mas causa leucopenia, enquanto a vindesina apresenta mielotoxicidade e neurotoxicidade moderadas. Todos os membros do grupo podem causar alopecia reversível.

Paclitaxel e compostos relacionados

Esses *taxanos* são derivados de um composto que ocorre naturalmente, encontrado na casca da árvore do teixo do Pacífico (*Taxus* spp.). O grupo inclui **paclitaxel** e os derivados semissintéticos **docetaxel** e **cabazitaxel**. Esses agentes atuam nos microtúbulos, estabilizando-os (na verdade, “congelando-os”) no estado polimerizado e alcançando efeito semelhante ao dos alcaloides da vinca. Esses fármacos normalmente são administrados por infusão intravenosa. Em geral, são utilizados para tratar câncer de mama e de pulmão, e o paclitaxel, juntamente com a carboplatina, é o tratamento de escolha para câncer de ovário.

Os *efeitos adversos*, que podem ser graves, incluem supressão da medula óssea e neurotoxicidade cumulativa. A retenção hídrica resistente (particularmente edema das pernas) pode ocorrer com o docetaxel. A hipersensibilidade a esses compostos é comum e requer pré-tratamento com corticosteroides e anti-histamínicos.

Campotecinas

As campotecinas **irinotecano** e **topotecano**, isoladas do tronco da árvore *Camptotheca acuminata*, ligam-se a e inibem a topoisomerase I, cujos níveis elevados estão presentes durante todo o ciclo celular. Diarreia e depressão reversível da medula óssea são eventos possíveis, mas, em geral, esses alcaloides provocam menos efeitos adversos que a maioria dos outros agentes anticâncer.

Etoposídeo

O **etoposídeo** é um derivado da raiz da mandrágora (*Podophyllum peltatum*). Seu modo de ação ainda não está completamente esclarecido, mas pode ocorrer pela inibição da

função mitocondrial e no transporte de nucleosídeo, bem como na topoisomerase II, semelhante ao efeito observado com a doxorrubicina. Os *efeitos adversos* incluem náuseas e vômitos, mielossupressão e alopecia.

▼ **Compostos de esponjas marinhas.** **Eribulin** é um composto que ocorre naturalmente nas esponjas marinhas. Sua principal ação inibitória sobre a divisão celular é por meio da inibição da função dos microtúbulos. A **trabectedina**, outro composto derivado de esponjas marinhas, também perturba o DNA, mas utiliza um mecanismo relacionado ao superóxido.



Fármacos anticâncer: derivados de plantas

- A **vincristina** (e alcaloides relacionados) inibe a mitose na metáfase ao se ligar à tubulina. É relativamente atóxica, mas pode causar efeitos neuromusculares adversos.
- A **etoposídeo** inibe a síntese de DNA por ação na topoisomerase II e também inibe a função mitocondrial. Os efeitos adversos comuns incluem vômitos, mielossupressão e alopecia.
- O **paclitaxel** (e outros taxanos) estabiliza os microtúbulos, inibindo a mitose; é relativamente tóxico, e podem ocorrer reações de hipersensibilidade.
- **Irinotecano** e **topotecano** inibem a topoisomerase I; eles têm relativamente poucos efeitos tóxicos.

Hormônios

Os tumores que surgem em tecidos sensíveis a hormônios (p. ex., mama, útero, próstata) podem ser *hormonodependentes*, um efeito relacionado com a presença de receptores de esteroides nas células malignas. Seu crescimento pode ser inibido por agonistas ou antagonistas hormonais, ou por agentes que inibem a síntese do hormônio.

Hormônios ou seus análogos, que possuem ações inibidoras em tecidos específicos, podem ser usados no tratamento de tumores desses tecidos. Esses procedimentos, por si sós, raramente levam à cura, mas de fato retardam o crescimento do tumor e aliviam os sintomas do câncer e, assim, desempenham importante papel no manuseio clínico de tumores dependentes de hormônios sexuais.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides, como a **prednisolona**, têm efeitos inibidores pronunciados na proliferação de linfócitos (**Caps. 26 e 33**) e são usados no tratamento de leucemias e linfomas. A capacidade da **dexametasona** para diminuir a pressão intracraniana elevada é explorada no tratamento de pacientes com tumores cerebrais. Os glicocorticoides atenuam alguns dos efeitos secundários dos fármacos anticâncer, tais como náuseas e vômitos, tornando-os úteis como terapia de apoio ao tratamento de outros cânceres, bem

como em cuidados paliativos.

Estrógenos

O **dietilestilbestrol** e o **etinilestradiol** ainda são ocasionalmente empregados no tratamento paliativo de tumores prostáticos andrógeno-dependentes. Esses tumores também podem ser tratados com análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (Cap. 33).

Progestógenos

Progestógenos como **megestrol**, **noretisterona** e **medroxiprogesterona** têm papel relevante no tratamento câncer do endométrio.

Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina

Conforme explicado no [Capítulo 35](#), análogos de hormônios liberadores de gonadotrofina, tais como **goserrelina**, **buserrelina**, **leuprorelina** e **triptorelina**, podem, quando cronicamente administrados, inibir a liberação de gonadotrofina. Esses agentes são, então, usados para tratar câncer de próstata e câncer de mama avançado em mulheres na pré-menopausa. O efeito do pico súbito e transitório da secreção de testosterona, que pode ocorrer em pacientes portadores de câncer de próstata assim tratados, pode ser evitado por um antiandrógeno, como a **ciproterona**. **Degarelix** é um antagonista do hormônio liberador da gonadotrofina utilizado no tratamento do câncer de próstata.

Análogos de somatostatina

Os análogos de somatostatina, como **octreotida** e **lanreotida** (Cap. 33), são usados para aliviar os sintomas de tumores neuroendócrinos, incluindo tumores secretores de hormônios do trato gastrointestinal, como VIPomas, glucagonomas, tumor carcinoide e gastrinomas. Esses tumores expressam receptores de somatostatina, cuja ativação inibe a proliferação celular, bem como a secreção hormonal.

Antagonistas hormonais

Além dos próprios hormônios, os antagonistas hormonais também podem ser efetivos no tratamento de diversos tipos de tumores sensíveis a hormônios.

Antiestrógenos

Um antiestrógeno, o **tamoxifeno**, é notadamente eficaz em alguns casos de câncer de mama hormonodependente e pode desempenhar papel relevante na prevenção desses cânceres. No tecido mamário, o tamoxifeno compete com estrógenos endógenos por receptores de estrógeno e, portanto, inibe a transcrição de genes estrógeno-responsivos. Também há relatos de efeitos cardioprotetores do tamoxifeno, em parte devido à sua capacidade de proteger as lipoproteínas de baixa densidade contra o dano oxidativo. Outros antagonistas do receptor de estrógenos incluem **toremifeno** e **fulvestranto**.

Os *efeitos adversos* são semelhantes aos sentidos por mulheres depois da menopausa. Eventos potencialmente mais graves incluem eventos hiperplásicos no endométrio, que podem evoluir para alterações malignas e risco de tromboembolia.

Os inibidores de aromatase, como **anastrozol**, **letrozol** e **exemestano**, que suprimem a síntese de estrógeno a partir dos andrógenos no córtex adrenal (mas não no ovário), também são eficazes no tratamento do câncer da mama em mulheres na pós-menopausa (mas não na pré-menopausa), nas quais são um pouco mais eficazes do que o tamoxifeno.

Antiandrógenos

Os antagonistas de andrógeno, **flutamida**, **ciproterona** e **bicalutamida**, podem ser usados como monoterapia ou em combinação com outros agentes para tratar tumores da próstata. Também podem ser administrados para controlar os picos de testosterona (“surto”) que ocorrem quando se tratam pacientes com análogos de gonadorrelina. O degaralix não provoca esse pico.



Agentes antineoplásicos: hormônios

Os hormônios ou seus antagonistas são utilizados em tumores sensíveis a hormônios:

- **Glicocorticoides**, para leucemias e linfomas.
- **Tamoxifeno**, para tumores de mama.
- **Análogos do hormônio de liberação das gonadotrofinas**, para tumores de próstata e de mama.
- **Antiandrógenos**, para câncer de próstata.
- **Inibidores de aromatase**, para câncer de mama pós-menopáusicos.

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais ([Cap. 59](#)) são aquisições recentes no arsenal anticâncer. Em alguns casos, a ligação do anticorpo com seu alvo ativa o mecanismo imune do hospedeiro, e a célula cancerosa é morta por lise mediada pelo complemento ou por células *T killer* ([Cap. 6](#)). Outros anticorpos monoclonais fixam-se e inativam os fatores de crescimento ou seus receptores nas células cancerosas, inibindo, assim, a via de sobrevivência e promovendo apoptose ([Cap. 5, Fig. 5.5](#)). Ao contrário de muitos fármacos citotóxicos anteriormente descritos, eles oferecem o prospecto de terapia altamente específica, sem muitos dos efeitos adversos da quimioterapia convencional. Essa vantagem, na maioria dos casos, é compensada pelo fato de, geralmente, serem administrados em combinação com fármacos mais tradicionais. Hoje, muitos anticorpos monoclonais estão em uso clínico. Seu custo elevado é um problema importante.

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal usado (em combinação com outros agentes quimioterápicos) no tratamento de certos tipos de *linfoma*. O agente lisa os linfócitos B ao se ligar à proteína CD20, formadora do canal de cálcio, e ativar o complemento. Além disso, sensibiliza células resistentes a outros fármacos quimioterápicos. O agente é eficaz em 40% a 50% dos casos quando combinado com quimioterapia-padrão.

O fármaco é administrado por infusão, e sua meia-vida plasmática é de cerca de três dias quando administrado pela primeira vez, aumentando a cada administração, até atingir cerca de oito dias por volta da quarta administração.

Os *efeitos adversos* durante as infusões iniciais incluem hipotensão, calafrios e febre; posteriormente, abrangem reações de hipersensibilidade. Pode ocorrer reação de liberação de citocina, que tem sido fatal. O fármaco pode exacerbar os transtornos cardiovasculares.

▼ O **alentuzumabe** é outro anticorpo monoclonal que lisa linfócitos B e é usado no tratamento da leucemia linfocítica crônica resistente. Também pode causar reação de liberação de citocinas semelhante à do rituximabe. O **ofatumabe** é semelhante. **Brentixumabe** tem adicionalmente como alvo as células T, mas de uma forma diferente. É um conjugado de um fármaco citotóxico ligado a um anticorpo que se une aos CD30 nas células malignas. É usado para tratar o *linfoma de Hodgkin*.

Trastuzumabe

O **trastuzumabe** (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal murino humanizado, que se liga a uma proteína denominada *HER2* (o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano), um membro da família mais ampla dos receptores com atividade integral de tirosina quinase (Fig. 56.1). Existem algumas evidências de que, além de induzir as respostas imunes do hospedeiro, o trastuzumabe induz os inibidores p21 e p27 do ciclo celular (Cap. 5, Fig. 5.2). Em cerca de 25% dos pacientes com câncer de mama, as células tumorais superexpressam esse receptor, e o câncer prolifera-se com rapidez. Resultados preliminares revelam que o trastuzumabe, administrado em conjunto com quimioterapia-padrão, resulta em uma taxa de sobrevivência de um ano em 79% dos pacientes com essa forma agressiva de câncer de mama que são novos no tratamento. O fármaco é, em geral, administrado com um taxano, como o docetaxel. Os efeitos adversos são semelhantes aos do rituximabe.

▼ O **panitumumabe** e o **cetuximabe** são dois compostos mecanicamente relacionados, que se ligam aos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *epidermal growth factor*) (também superexpressado em muitos tumores). São empregados no tratamento de câncer colorretal, geralmente em combinação com outros agentes.

Bevacizumabe

O **bevacizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado que é utilizado no tratamento

de câncer colorretal, mas espera-se que também seja útil no tratamento de outros cânceres. Ele neutraliza o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), prevenindo, portanto, a angiogênese, que é crucial para a sobrevivência do tumor. Sua administração é através de infusão intravenosa e, em geral, está associada a outros agentes. Um preparado intimamente relacionado também pode ser administrado por injeção direta no olho, a fim de retardar a progressão da *degeneração macular aguda* (DMA), que é uma causa comum de cegueira associada ao aumento de vascularização na retina.

Catumaxomabe

O **catumaxomabe** se liga a uma molécula de adesão epitelial, o EpCAM, que é superexpresso em algumas células malignas (p. ex., ascite maligna na cavidade peritoneal). O anticorpo se liga a essa molécula de adesão e também aos linfócitos T e às células apresentadoras de antígeno, facilitando, assim, a ação do sistema imunológico na eliminação do câncer.

Inibidores de quinases proteicas

Imatinibe

Aclamado como descoberta conceitual na quimioterapia direcionada, o **imatinibe** (Savage & Antman, 2002) é inibidor de pequenas moléculas das quinases da via de sinalização. Inibe uma quinase citoplasmática oncogênica (Bcr/Abl quinase; Figs. 56.1 e 56.8), considerada fator singular na patogênese da leucemia mieloide crônica (LMC). Também inibe o fator de crescimento plaquetário (um receptor tirosina quinase; Fig. 56.1). O agente melhorou muito o até agora pobre diagnóstico de pacientes com LMC, sendo também usado no tratamento de alguns tumores gastrointestinais não passíveis de cirurgia.

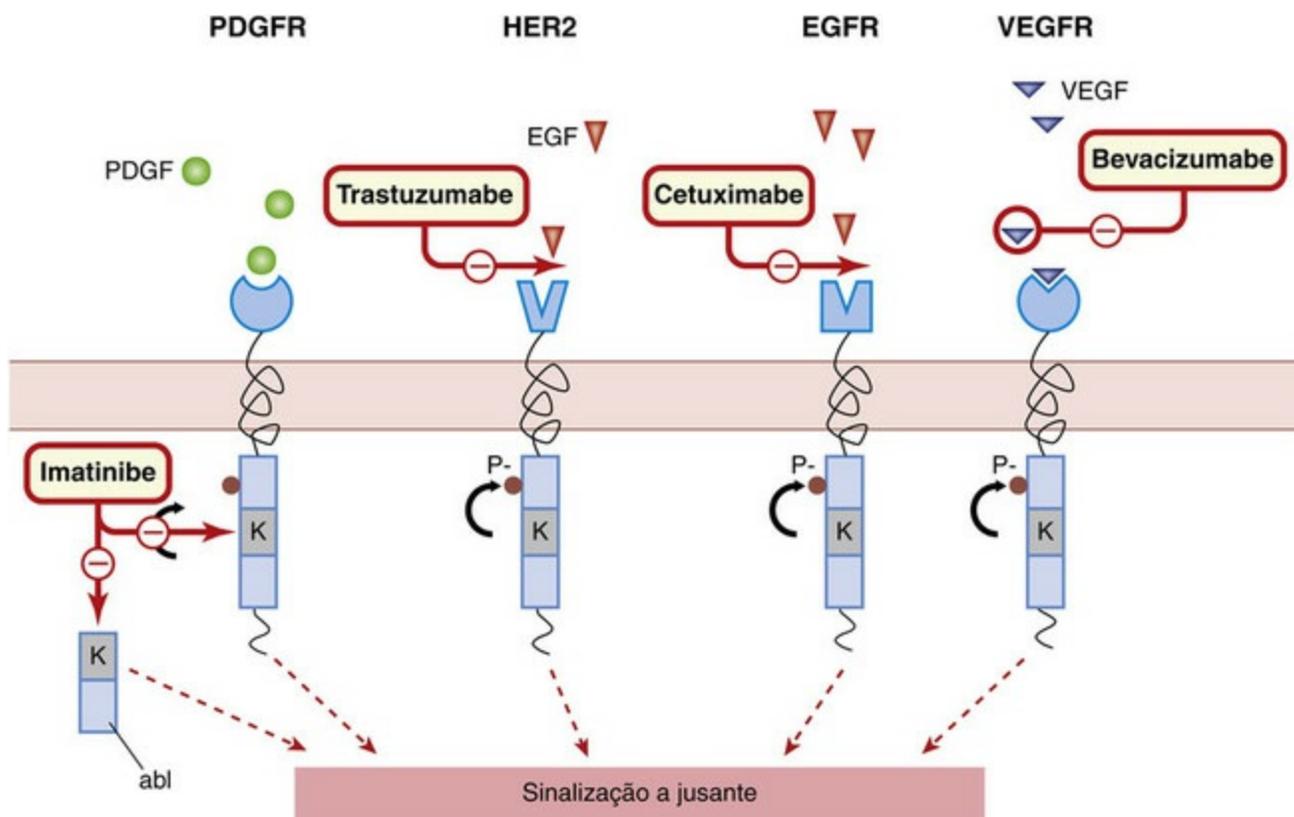


FIG. 56.8 O mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais anticâncer e de inibidores de proteína quinases.

Muitos tumores superexpressam receptores de fator de crescimento como EGFR, o proto-oncogene HER2 ou VEGFR. Os monoclonais terapêuticos podem prevenir esse fenômeno através da interação direta com o próprio receptor (p. ex., trastuzumabe, cetuximabe) ou com o ligante (p. ex., bevacizumabe). Uma via alternativa de redução da proliferação celular é a inibição da cascata de sinalização a jusante. Os receptores de tirosina quinases são bons alvos, assim como algumas das quinases oncogênicas, como bcr/abl. EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico; HER, fator de crescimento epidérmico humano; K, domínio da quinase no receptor; P-, um grupo fosfato; PDGFR, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas; VEGFR, receptor do fator de crescimento endotelial vascular.

O fármaco é administrado por via oral. A meia-vida dura, em média, 18 horas, e o principal sítio de metabolismo é o fígado, onde cerca de 75% do fármaco é convertido em um metabólito que também é biologicamente ativo. A maioria (81%) do fármaco metabolizado é eliminada nas fezes.

Os efeitos adversos incluem sintomas gastrointestinais (dor, diarreia, náuseas), fadiga, cefaleia e, às vezes, erupções cutâneas. A resistência ao imatinibe, resultante de mutação nos genes das quinases, é um problema crescente. Isso resulta em ausência de – ou pequena resistência cruzada a – outros inibidores de quinases.

▼ Recentemente, muitos inibidores da tirosina quinase semelhantes têm sido desenvolvidos, incluindo **axitinibe**, **crizotinibe**, **dastinibe**, **erlotinibe**, **gefitinibe**, **imatinibe**, **lapatinibe**, **nilotinibe**, **pazopanibe**, **sunitinibe** e **vandentanibe**. O **ruxolitinibe** inibe as quinases JAK1 e JAK2, enquanto o **vemurafanibe** inibe a quinase BRAF. **Sorafenibe**, **everolimus** e **temsirólimus** são inibidores pan-quinase com utilidade semelhante.

Outros agentes

Crisantaspase

▼ **Crisantaspase** é uma formulação da enzima *asparaginase*, administrada por injeção. Converte a asparagina em ácido aspártico e amônia, e é ativa em células tumorais, tais como as da leucemia linfoblástica, que perderam a capacidade de sintetizar asparagina e, portanto, precisam de uma fonte exógena. Como a maioria das células normais é capaz de sintetizar asparagina, o fármaco tem uma ação razoavelmente seletiva e pouquíssimo efeito supressor na medula óssea, na mucosa gastrointestinal ou nos folículos pilosos. Pode causar náuseas e vômitos, depressão do sistema nervoso central, reações anafiláticas e lesão hepática.



Fármacos anticâncer: anticorpos monoclonais e inibidores de proteína quinases

- Muitos tumores superexpressam receptores de fatores de crescimento que, por sua vez, estimulam a proliferação celular e o crescimento do tumor. Isso pode ser iniciado por:
 - anticorpos monoclonais que se ligam ao domínio extracelular do receptor EGFs (p. ex., **panitumomabe**), ao receptor oncogênico HER2 (p. ex., **trastuzumabe**) ou que neutralizam os próprios fatores de crescimento (p. ex., **bevacizumabe**);
 - inibidores de proteína quinases que impedem a sinalização a jusante ativada pelos fatores de crescimento, através da inibição de quinases oncogênicas específicas (p. ex., **imatinibe**; bcr-abl) ou através da inibição de receptores específicos das tirosinas quinases (p. ex., receptor EGF; **erlotinibe**) ou de diversas quinases associadas a receptores (p. ex., **sorefenibe**).
- Alguns anticorpos monoclonais atuam diretamente nas proteínas de superfície das células linfocitárias, causando lise (p. ex., **rituximabe**) e, portanto, prevenindo a proliferação.

Hidroxicarbamida

▼ A **hidroxicarbamida** (hidroxiureia) é um análogo da ureia que inibe a ribonucleotídeo redutase, interferindo, assim, na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos. É empregada principalmente no tratamento da *policitemia rubra vera* (uma alteração mieloproliferativa das células vermelhas) e (no passado) da leucemia mielógena crônica. Sua utilização (em doses um pouco menores) para o tratamento de anemia falciforme é descrita no [Capítulo 25](#). Apresenta o espectro usual de efeitos adversos, e a depressão da medula óssea é significativa.

Bortezomibe

▼ O **bortezomibe** é um tripeptídeo que contém boro e inibe a função do proteossomo celular. Por alguma razão, as células que apresentam divisão mais rápida mostram-se mais sensíveis a esse fármaco que as células normais, fazendo com que ele seja um agente anticâncer útil. É empregado principalmente no tratamento do mieloma (tumor maligno de células plasmáticas).

Talidomida

▼ Investigações sobre o notável efeito teratogênico da **talidomida** mostraram que essa substância apresenta múltiplas ações sobre transcrição gênica, angiogênese e função do proteossomo, levando a testes para avaliar sua eficácia como agente anticâncer. Nesse caso, mostrou-se eficaz no tratamento de mielomas, hipótese em que é amplamente utilizada na atualidade. O principal efeito da talidomida, exceto a teratogenicidade (irrelevante para o tratamento de mielomas), é a neuropatia periférica, que causa fraqueza e perda sensorial irreversíveis. Também aumenta a incidência de trombose e derrames.

Como derivado da talidomida, a **lenalidomida** apresenta menos efeitos adversos, porém, ao contrário da talidomida, pode causar depressão da medula óssea e neutropenia.

Modificadores da resposta biológica e outros

▼ Agentes que intensificam a resposta do hospedeiro são conhecidos como *modificadores da resposta biológica*. Alguns deles, como, por exemplo, a **interferona- α** (e seu derivado peguilado), são usados no tratamento de alguns tumores sólidos e linfomas, e a **aldesleucina** (interleucina-2 recombinante) é empregada em alguns casos de tumores renais. A **tretinoína** (uma forma de vitamina A; [Cap. 27](#)) é um potente indutor da diferenciação nas células leucêmicas, sendo usada como adjunto à quimioterapia para induzir à remissão. Um composto relacionado é o **bexaroteno**, antagonista do receptor X retinoide ([Cap. 3](#)) que inibe proliferação celular e diferenciação.

O **porfímero** e a **temoporfina** são agentes hematoporfirínicos fotoativadores. Acumulam-se nas células e provocam sua morte quando são excitados por radiação de um comprimento de onda adequado. Em geral, são utilizados quando a fonte de luz pode ser direcionada seletivamente para o tumor (p. ex., no caso de tumores do esôfago obstrutivos).

Resistência aos fármacos anticâncer

Diz-se que a resistência manifestada pelas células neoplásicas aos fármacos citotóxicos pode ser *primária* (presente quando o fármaco é administrado pela primeira vez) ou *adquirida* (desenvolve-se durante o tratamento com o fármaco). A resistência adquirida

pode resultar da *adaptação* das células tumorais ou da *mutação*, com a emergência de células menos suscetíveis ou resistentes ao fármaco, as quais, conseqüentemente, têm vantagem seletiva sobre as células sensíveis. A seguir, temos exemplos de diversos mecanismos de resistência. Ver [Mimeault et al. \(2008\)](#) para uma avaliação crítica dessa questão.

- *Diminuição no acúmulo dos fármacos citotóxicos* nas células, como resultado da maior expressão de proteínas de transporte do fármaco dependentes de energia na superfície celular. Essas proteínas são responsáveis pela multirresistência a diversos fármacos anticâncer estruturalmente diferentes (p. ex., doxorrubicina, vimblastina e dactinomicina; [Gottesman et al., 2002](#)). Um membro importante desse grupo é a *glicoproteína-P* (P-gp/MDR1; [Cap. 8](#)). A glicoproteína P protege as células contra as toxinas ambientais. Funciona como um “aspirador de pó” hidrofóbico, coletando substâncias químicas estranhas, como os fármacos, quando eles atravessam a membrana celular, e, a seguir, expelindo-os. Agentes não citotóxicos que revertem a multirresistência aos fármacos estão sendo investigados como adjuvantes em potencial ao tratamento.
- *Queda na quantidade de fármaco captada pela célula* (p. ex., no caso de metotrexato).
- *Ativação insuficiente do fármaco*. Alguns fármacos necessitam de ativação metabólica para manifestar sua atividade antitumoral. Se isso não acontecer, talvez os agentes não continuem mostrando-se eficazes. Alguns exemplos incluem a conversão da fluoruracila em FDUMP, a fosforilação da citarabina e a conversão da mercaptopurina em um nucleotídeo fraudulento.
- *Aumento na inativação* (p. ex., citarabina e mercaptopurina).
- *Maior concentração da enzima-alvo* (metotrexato).
- *Menor demanda por substrato* (crisantaspase).
- *Maior utilização de vias metabólicas alternativas* (antimetabólitos).
- *Rápido reparo de lesões do DNA induzidas pelo fármaco* (agentes alquilantes).
- *Atividade alterada do alvo*, como, por exemplo, topoisomerase II modificada (doxorrubicina).
- *Mutações em diversos genes*, causando o surgimento de moléculas-alvo resistentes. Por exemplo, o gene *p53* e a superexpressão da família do gene *Bcl-2* (vários fármacos citotóxicos).

Terapias combinadas

O tratamento que envolve combinações de agentes anticâncer aumenta a citotoxicidade para as células cancerosas, sem aumentar, necessariamente, a toxicidade geral. Por exemplo, o metotrexato, com toxicidade principalmente mielossupressora, pode ser usado em um esquema combinado com a vincristina, que tem, como perfil principal, a neurotoxicidade. Os poucos fármacos que apresentam baixa mielotoxicidade, como a cisplatina e a bleomicina, são bons candidatos a esquemas combinados. O tratamento que envolve combinações de fármacos também reduz a possibilidade de se desenvolver resistência a agentes individuais. É comum os fármacos serem administrados em doses

mais elevadas, de modo intermitente, em várias séries de tratamento, com intervalos de duas a três semanas entre si, em vez de serem administrados em pequenas doses, em frequência contínua, permitindo, assim, que a medula óssea se regenere durante os intervalos. Além disso, já se demonstrou que a mesma dose total de um agente é mais efetiva quando administrada em uma ou duas doses elevadas do que em múltiplas doses reduzidas.

Controle da êmese e mielossupressão

Êmese

As náuseas e os vômitos induzidos por muitos agentes quimioterápicos representam um sério obstáculo à adesão do paciente (Cap. 30). Trata-se de um problema em particular com a cisplatina, mas também complica a terapia com muitos outros agentes, como, por exemplo, os agentes alquilantes. Antagonistas do receptor 5-hidroxitriptamina (HT)₃, como **ondansetrona** ou **granisetrona** (Caps. 15 e 30), são eficazes em vômitos induzidos por agentes citotóxicos e revolucionaram a quimioterapia com a cisplatina. Entre os outros agentes antieméticos disponíveis, a **metoclopramida**, administrada por via intravenosa em doses elevadas, provou-se útil e, em geral, é combinada com dexametasona (Cap. 33) ou **lorazepam** (Cap. 44), agentes que promovem ainda maior alívio dos efeitos adversos da quimioterapia. Como, em geral, a metoclopramida provoca efeitos adversos extrapiramidais em crianças e adultos jovens, é possível utilizar a **difenidramina** (Cap. 26) como alternativa.

Mielossupressão

A mielossupressão limita o uso de muitos agentes anticâncer. Esquemas concebidos para superar o problema incluem a remoção de parte da medula óssea do próprio paciente antes do tratamento, eliminando as células cancerosas (usando anticorpos monoclonais específicos) e repondo a medula após concluída a terapia citotóxica. Atualmente, com frequência emprega-se um protocolo em que alíquotas de células-tronco, colhidas do sangue após a administração do fator de crescimento **molgramostim** – que aumenta sua quantidade no sangue –, são expandidas *in vitro*, utilizando-se outros fatores de crescimento hematopoéticos (Cap. 25). O uso de tais fatores de crescimento após a substituição da medula óssea tem sido bem-sucedido em alguns casos. Outra possibilidade é a introdução, na medula óssea que foi retirada, do gene mutado que confere resistência a múltiplos fármacos, de maneira que, quando substituídas, as células da medula óssea (mas não as células cancerosas) se mostrarão resistentes à ação citotóxica dos fármacos anticâncer. O **ácido folínico** pode ser administrado como suplemento para prevenir anemia ou como um “salvamento” após uma dose elevada de metotrexato.

Desenvolvimentos futuros

Como o leitor já terá percebido, a esta altura nossa atual abordagem para quimioterapia do câncer abrange uma mistura eclética de medicamentos – alguns muito antigos e outros muito novos –, em uma tentativa de atingir seletivamente as células cancerosas. Já se verificaram progressos terapêuticos reais, embora o “câncer” como doença (na verdade, muitas doenças diferentes, com resultado semelhante) não tenha sido derrotado e continue a representar enorme desafio para as futuras gerações de investigadores. Nessa área terapêutica, provavelmente mais do que em qualquer outra, o debate sobre a relação risco-benefício do tratamento e sobre a qualidade de vida do paciente assumiu papel central, e continua a ser uma das principais áreas de preocupação (Duric & Stockler, 2001; Klastersky & Paesmans, 2001).

Dos recentes avanços na terapia medicamentosa, os inibidores da tirosina quinase e os produtos biológicos têm sido indiscutivelmente os mais inovadores. Outros fármacos do tipo inibidor das quinases estão sob investigação ativa (Vargas *et al.*, 2013), assim como substâncias antiangiogênicas (semelhantes ao bevacizumabe; Ferrarotto & Hoff, 2013). Novos medicamentos que têm por alvo o receptor HER2 no câncer de mama foram revistos por Abramson e Arteaga (2011). Warner e Gustafsson (2010) destacaram as oportunidades oferecidas pela descoberta de uma nova isoforma do receptor de estrógeno para o tratamento de câncer de mama dependente de hormônios e de outros cânceres.

▼ Durante anos, as evidências epidemiológicas e experimentais têm sido acumuladas, o que sugere que o uso crônico de inibidores da ciclo-oxigenase (COX) (Cap. 26) protege contra o câncer do trato gastrointestinal e, possivelmente, de outros locais também. A isoforma COX-2 é superexpressa em cerca de 85% dos cânceres, e prostanoídes originados a partir dessa fonte podem ativar as vias de sinalização que permitem que as células escapem à morte por apoptose. A literatura tem-se mostrado controversa, mas, atualmente, o balanço das evidências favorece a noção de que a COX-2 pode ser um alvo potencialmente importante para o desenvolvimento de fármacos anticâncer (Khan *et al.*, 2011). Os inibidores da COX-2 podem, portanto, ser úteis no tratamento de alguns cânceres, isolados ou em combinação com agentes quimioterapêuticos convencionais (Ghosh *et al.*, 2010; Kraus *et al.*, 2013). Ironicamente, alguns autores (Gurpinar *et al.*, 2013) argumentam que o mecanismo de ação desses inibidores em modelos de câncer não está relacionado com a inibição da COX. Sem dúvida, esses aparentes paradoxos serão resolvidos com o passar do tempo.

Boa parte do trabalho está sendo feita na genotipagem do tecido tumoral, como um guia para selecionar a melhor combinação de fármacos a serem usados no tratamento de um paciente individual, com base nas anormalidades genéticas particulares presentes nas células do tumor (Patel *et al.*, 2013, para uma breve revisão). Essa abordagem, ainda em seu estágio inicial, está começando a produzir outras abordagens promissoras no sentido de otimizar o tratamento de melanoma e câncer de pulmão, e espera-se que se desenvolva rapidamente.

Referências e leitura complementar

Geral

Airley, R. *Anticancer Drugs*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009. *(Livro recente que cobre todos os aspectos, desde a farmacologia básica até a utilização clínica)*

Mecanismos da carcinogênese

Buys, C. H.C. M. Telomeres, telomerase and cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:1.282–1.283. *(Abordagem concisa e clara)*

Chambers, A. F., Groom, A. C., MacDonald, I. C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2:563–567. *(Revisão que ressalta a importância das metástases na maioria das mortes por câncer, discute os mecanismos envolvidos na metástase e levanta a possibilidade de transformar esses mecanismos em alvos para o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos)*

Griffioen, A., Molema, G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52:237–268. *(Revisão abrangente que aborda todos os aspectos da angiogênese e de potenciais métodos para modificá-la a fim de produzir efeito antineoplásico)*

Mimeault, M., Hauke, R., Batra, S. K. Recent advances on the molecular mechanisms involved in the drug resistance of cancer cells and novel targeting therapies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83:673–691. *(Revisão abrangente que cobre todos os aspectos dessa área)*

Weinberg, R. A. How cancer arises. *Sci. Am. Sept.* 1996; 42–48. *(Visão geral, simples e clara, que detalha os principais oncogenes, os genes supressores de tumor e o ciclo celular; excelentes diagramas)*

Terapêutica antineoplásica

Gottesman, M. M., Fojo, T., Bates, S. E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2:48–56. *(Delimita os mecanismos celulares da resistência; descreve os transportadores dependentes de ATP, enfatizando aqueles envolvidos no câncer humano; cogita sobre as estratégias para a reversão da resistência)*

Krause, D. S., Van Etten, R. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:172–187. *(Excelente revisão sobre as tirosinas quinases como alvos; bons diagramas e tabelas, além de um estilo altamente legível)*

Savage, D. G., Antman, K. H. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:683–693. *(Revisão com uma abordagem detalhada desse fármaco relativamente novo para o tratamento da leucemia mieloide crônica; diagramas muito bons)*

Novas diretrizes e outros assuntos

Abramson, V., Arteaga, C. L. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17:952–958. *(Trata principalmente da forma como o uso dos agentes biológicos atuais pode ser otimizado, mas também discute diversas novas opções terapêuticas)*

Duric, V., Stockler, M. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001; 2:691–697. *(O título é autoexplicativo; relaciona os pacientes com suas qualidades de vida)*

Ferrarotto, R., Hoff, P. M. Antiangiogenic drugs for colorectal cancer: exploring new possibilities. *Clin. Colorect. Cancer.* 2013; 12:1–7. *(Boa revisão desse assunto, clínica em tom e conteúdo)*

Ghosh, N., Chaki, R., Mandal, V., Mandal, S. C. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62:233–244. (Excelente revisão dessa área, muitas vezes controversa)

Gurpinar, E., Grizzle, W. E., Piazza, G. A. COX-independent mechanisms of cancer chemoprevention by anti-inflammatory drugs. *Frontiers Oncol.* 2013; 3:1–81. (Um ponto de vista contrário em relação ao alvo da ação dos inibidores da COX-2 no câncer. Leitura interessante)

Keith, W. N., Bilsland, A., Hardie, M., Evans, T. R. Drug insight: cancer cell immortality – telomerase as a target for novel cancer gene therapies. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2004; 1:88–96.

Khan, Z., Khan, N., Tiwari, R. P., Sah, N. K., Prasad, G. B., Bisen, P. S. Biology of COX-2: an application in cancer therapeutics. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12:1.082–1.093.

Klastersky, J., Paesmans, M. Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small lung cancer: review of literature results. *Lung Cancer.* 2001; 34:S95–S101. (Outro artigo que aborda questões sobre qualidade de vida que cercam a quimioterapia)

Kraus, S., Naumov, I., Arber, N. COX-2 active agents in the chemoprevention of colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2013; 191:95–103.

Patel, L., Parker, B., Yang, D., Zhang, W. Translational genomics in cancer research: converting profiles into personalized cancer medicine. *Cancer Biol. Med.* 2013; 10:214–220. (Discute perspectivas para a terapia personalizada do câncer com base na genotipagem)

Tookman, L., Roylance, R. New drugs for breast cancer. *Br. Med. Bull.* 2010; 96:111–129. (Leitura fácil, que leva em conta a utilização e a ação dos produtos biológicos no câncer de mama; revisão de algumas das novas e promissoras pistas em investigação. Recomendado)

Vargas, L., Hamasy, A., Nore, B. F., Smith, C. I. Inhibitors of BTK and ITK: state of the new drugs for cancer, autoimmunity and inflammatory diseases. *Scand. J. Immunol.* 2013; 78:130–139. (Excelente consideração nessa área, juntamente com uma discussão acerca das mutações com “perda de função” nessas quinases que podem predispor ao desenvolvimento de câncer. Bons diagramas)

Warner, M., Gustafsson, J. A. The role of estrogen receptor beta (ERbeta) in malignant diseases – a new potential target for antiproliferative drugs in prevention and treatment of cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396:63–66. (O título é autoexplicativo. Artigo com raciocínio provocativo se você tiver interesse em receptores de estrogênio e câncer)

Recursos úteis na web

<www.cancer.org/> (Site americano equivalente ao site inglês apresentado a seguir. As melhores seções para você são aquelas contidas nos links Health Information Seekers e Professionals)

<www.cancerresearchuk.org> (Website do Cancer Research UK, a maior instituição beneficente do Reino Unido que se dedica a pacientes com câncer. Contém valiosos dados sobre epidemiologia e tratamento do câncer, inclusive links para ensaios clínicos. Excelente fonte de informações)

²Tumores de células sanguíneas – linfomas e leucemias – não formam tumores sólidos, e não são, em geral, referidos como cânceres. Nessa descrição, “câncer” é usado para cobrir todas as malignidades.

³O termo *agente citotóxico* aplica-se a qualquer fármaco que consiga destruir ou matar as células. Na prática, é usado de maneira mais restrita para se referir a fármacos que inibem a divisão celular e, portanto, são potencialmente úteis na quimioterapia do câncer.

⁴Você deve ter percebido que muitos fármacos anticâncer são tóxicos. Um médico disse que, “para ser um oncologista,

deve-se odiar o câncer mais do que se ama a vida”.

⁵Foi a visão clínica de Alfred Goodman e Louis Gilman que levou ao teste da mustina (que se tornou a primeira substância anticâncer eficaz), uma versão modificada e estável de “gás mostarda”, para tratar linfomas. Eles também escreveram o que viria a se tornar um famoso livro de farmacologia.

SEÇÃO 6

Tópicos especiais

ESBOÇO

Capítulo 57: Efeitos nocivos dos fármacos

Capítulo 58: Fármacos e substâncias relacionados com o estilo de vida e com o esporte

Capítulo 59: Produtos biofarmacêuticos e terapia gênica

Capítulo 60: Descoberta e desenvolvimento dos fármacos

Efeitos nocivos dos fármacos

Considerações gerais

Este capítulo aborda os efeitos nocivos dos fármacos, tanto no contexto de uso terapêutico – denominadas reações adversas medicamentosas – quanto na sobredosagem deliberada ou acidental. Estamos preocupados aqui com os efeitos adversos graves, por vezes ameaçadores da vida ou irreversíveis, algo bem diferente dos efeitos adversos menores que praticamente todos os fármacos produzem, como descrito ao longo do livro. Considera-se a classificação das reações adversas, seguida pelos aspectos tóxicos do fármaco: testes de toxicidade no desenvolvimento dos fármacos, mecanismos gerais de lesão e de morte celular induzidos por toxinas, mutagênese e carcinogênese, teratogênese e reações alérgicas.

Introdução

É de Paracelso, alquimista do século XVI, o crédito pelo aforismo de que todos os fármacos são venenosos: “... a dosagem faz com que seja veneno ou remédio”. Atualmente, os efeitos tóxicos dos fármacos continuam a ser clinicamente relevantes no contexto da sobredosagem (o autoenvenenamento corresponde, aproximadamente, a 10% dos casos de atendimento de emergência no Reino Unido; em contraste, o envenenamento homicida é extremamente raro). Alguns indivíduos suscetíveis podem experimentar toxicidade associada à dosagem, inclusive na dosagem terapêutica; algumas dessas suscetibilidades são determinadas pela genética e, na clínica, já estão sendo utilizados testes genômicos com o objetivo de evitar danos desse tipo ([Cap. 11](#)).

Testes rigorosos em animais (pág. [693](#)), incluindo testes de carcinogenicidade, teratogenicidade e de toxicidade órgão-específica, estão sendo realizados com os novos fármacos em potencial durante seu desenvolvimento ([Cap. 60](#)), o que, em muitos casos, leva ao abandono do composto antes de seu teste em humanos. Esses estudos de toxicidade integram um conjunto de informações, rotineiramente submetido às agências reguladoras pela indústria farmacêutica quando procura aprovar a comercialização de um novo fármaco. Apesar disso, efeitos nocivos são muitas vezes encontrados após a comercialização de um fármaco para uso humano, devido à emergência de efeitos adversos não detectados em animais. Em geral, esses danos são referidos como “reações adversas aos fármacos” (RAF) e representam motivo de grande preocupação pelas autoridades reguladoras dos medicamentos, as quais são encarregadas de zelar pela segurança, bem como pela eficácia dos fármacos. Eventos imprevisíveis são

particularmente preocupantes. Algumas RAFs são previsíveis como consequência do principal efeito farmacológico do fármaco e são relativa e facilmente reconhecidas, mas algumas (p. ex., reações imunológicas) são imprevisíveis, e por vezes até mesmo graves, podendo ocorrer apenas em alguns pacientes.

As RAFs clinicamente importantes são comuns, dispendiosas e evitáveis (Pirmohamed *et al.*, 2004).¹ Qualquer órgão pode ser o alvo principal, e vários sistemas orgânicos podem estar simultaneamente envolvidos. Às vezes, o tempo de duração de um efeito adverso acompanha a administração e a descontinuação do fármaco, mas, em outros casos, esse efeito ocorre apenas com o uso prolongado (p. ex., *osteoporose* no decorrer de terapia com doses elevadas de glicocorticoides [Cap. 33], ou *discinesia tardia*, durante o uso contínuo de antipsicóticos [Cap. 46]). Alguns efeitos adversos ocorrem ao término do tratamento, em alguns poucos dias (p. ex., taquicardia na interrupção brusca de um bloqueador de receptor β -adrenérgico) ou após certo período, surgindo meses ou anos após o término do tratamento, como, por exemplo, no caso de algumas malignidades secundárias, após quimioterapia bem-sucedida. Em consequência, evitar, reconhecer e responder a tais eventos são os aspectos mais importantes e desafiadores na prática clínica.

Tipos de reações adversas aos fármacos

Os efeitos nocivos dos fármacos podem ou não estar relacionados aos respectivos mecanismos de ação conhecidos. De qualquer modo, as variações individuais (Cap. 11) representam importante fator na determinação da resposta de um paciente específico e de sua suscetibilidade ao dano. Aronson & Ferner (2003) sugeriram que as RAFs fossem descritas de acordo com a **dose**, o **tempo de duração** e a **suscetibilidade** (DoTS).

Efeitos adversos relacionados à ação farmacológica conhecida do medicamento

Muitos efeitos adversos relacionados às ações farmacológicas conhecidas do medicamento são previsíveis, pelo menos quando essas ações são bem compreendidas. Algumas vezes, esses efeitos são conhecidos como reações adversas do tipo A (“aumentada”) (Rawlins & Thomson, 1985) e relacionados à dose e suscetibilidade individual. Muitas dessas reações foram descritas em capítulos anteriores. Por exemplo: ocorre hipotensão postural com antagonistas do receptor α_1 -adrenérgico, sangramento com anticoagulantes, sedação com ansiolíticos e assim por diante. Em muitas situações, esse tipo de efeito adverso é reversível, sendo possível, com frequência, lidar com o problema ao se reduzir a dose. Às vezes, tais efeitos são graves (p. ex., sangramento intracerebral causado por anticoagulantes e coma hipoglicêmico provocado pela insulina) e, em alguns casos, não são facilmente reversíveis, como, por exemplo, a dependência causada por analgésicos opioides (Cap. 49).

Alguns outros efeitos adversos relacionados à principal ação de um medicamento resultam em eventos discretos, e não em sintomas graves, e pode ser difícil detectá-los.

Por exemplo, os fármacos que bloqueiam a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (incluindo “coxibes”, como **rofecoxibe**, **celecoxibe** e **valdecoxibe**, bem como alguns anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs] convencionais) aumentam o risco de infarto do miocárdio de forma dose-dependente (Cap. 26). Esse potencial era previsível a partir da capacidade dos fármacos em inibir a biossíntese de prostaciclina e aumentar a pressão arterial sanguínea, e os estudos preliminares forneceram um sinal para tais problemas. Foi difícil provar esse efeito, e somente quando alguns estudos controlados com placebos foram realizados para outra indicação (na esperança de que inibidores da COX-2 possam prevenir câncer de intestino) é que se pôde confirmar, sem sombra de dúvida, a ação pró-trombótica.

Efeitos adversos não relacionados à ação farmacológica conhecida do medicamento

Efeitos adversos não relacionados à principal ação farmacológica podem ser previsíveis quando um fármaco é tomado em doses excessivas, como, por exemplo, hepatotoxicidade provocada por **paracet** (ver adiante), ou zumbido induzido por **aspirina**, ou, então, quando a suscetibilidade aumenta, como no caso de gravidez ou por alteração predisponente, tal como a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase ou uma mutação no DNA mitocondrial (Cap. 11).

Reações imprevisíveis, não relacionadas com o efeito principal do fármaco (às vezes designadas de *reações idiossincráticas*, ou tipo B, de Bizarrras, segundo a classificação de **Rawlins e Thomson [1985]**), com frequência são iniciadas por um metabólito quimicamente reativo, e não pelo fármaco parental. Exemplos desse tipo de RAFs, que muitas vezes são de natureza imunológica, incluem necrose hepática e renal induzida pelo fármaco, supressão da medula óssea, carcinogênese e desenvolvimento fetal deficiente. Os efeitos adversos imprevisíveis, raros, porém graves, foram mencionados em capítulos anteriores, incluindo anemia falciforme associada ao **cloranfenicol** e anafilaxia com uso de **penicilina**. Em geral, são graves – caso contrário, não seriam reconhecidas – e sua existência é importante para se estabelecer a segurança dos fármacos.

Toxicidade do fármaco

Testes de toxicidade

Realizam-se testes de toxicidade em animais com novos fármacos para se identificarem eventuais riscos em potencial antes da administração em humanos. Isso envolve a aplicação de grande espectro de testes em diferentes espécies, com a administração do fármaco por longos períodos, monitoração regular de anomalias fisiológicas e bioquímicas e exame detalhado após a morte do animal, ao final dos experimentos, a fim de se detectar qualquer anomalia em geral ou histológica. Testes de toxicidade são realizados com doses bem acima dos limites de ação terapêuticos esperados e

estabelecem quais tecidos ou órgãos são possíveis “alvos” de efeitos tóxicos do fármaco. Testes de recuperação são realizados para se estimar se os efeitos tóxicos são reversíveis, e as mudanças irreversíveis, como carcinogênese e neurodegeneração, recebem atenção particular. A premissa básica é que os efeitos tóxicos causados por fármacos são semelhantes em humanos e em outros animais. Há, contudo, grandes variações interespecies, sobretudo no metabolismo de enzimas; em consequência, um metabólito tóxico formado em uma espécie pode não ser formado em outra, e, portanto, os testes de toxicidade em animais nem sempre são modelos confiáveis. O **pronetalol**, o primeiro antagonista de receptor β -adrenérgico sintetizado na ICI, não foi desenvolvido devido à carcinogênese em camundongos; posteriormente, percebeu-se que a carcinogênese ocorria apenas na linhagem testada – mas, a essa altura, estavam já em desenvolvimento outros β -bloqueadores.

Efeitos tóxicos podem variar de insignificantes a tão graves que impedem o futuro desenvolvimento do composto. Níveis intermediários de toxicidade são mais aceitáveis nos fármacos direcionados a doenças graves (p. ex., AIDS ou cânceres), e quase sempre é difícil tomar decisões quanto a prosseguir ou não em seu desenvolvimento. Quando o desenvolvimento prossegue, o monitoração de sua segurança deve ser concentrado no sistema “identificado” como possível alvo de toxicidade por testes em animais.² A *segurança* de um fármaco (o oposto da toxicidade) só pode ser estabelecida com o uso em humanos.



Tipos de toxicidade de fármacos

- Os efeitos tóxicos dos fármacos podem ser:
 - relacionados com a principal ação farmacológica (p. ex., sangramento com anticoagulantes)
 - não relacionados com a principal ação farmacológica (p. ex., lesão hepática com **paracet**).
- Algumas reações adversas que ocorrem com doses terapêuticas normais são inicialmente imprevisíveis, graves e incomuns (p. ex., agranulocitose com o **carbimazol**). Tais reações (designadas de idiossincráticas) são, quase inevitavelmente, detectadas apenas após a utilização difundida de um novo fármaco. Às vezes, é possível desenvolver um teste para excluir indivíduos suscetíveis à exposição do fármaco (p. ex., variantes do DNA mitocondrial/suscetibilidade aumentada à ototoxicidade provocada pelos aminoglicosídeos).
- Efeitos adversos não relacionados com a principal ação de um fármaco são quase sempre causados por metabólitos reativos e/ou reações imunológicas.

Mecanismos gerais de lesão e morte celular induzidas por toxinas

Concentrações tóxicas de fármacos ou de seus metabólitos podem causar necrose; no entanto, a morte celular programada (apoptose; [Cap. 5](#)) é cada vez mais reconhecida

como de igual ou maior importância, sobretudo na toxicidade crônica.

Metabólitos quimicamente reativos podem estabelecer ligações covalentes com moléculas-alvo ou alterá-las por meio de interações não covalentes. O fígado é importantíssimo no metabolismo dos fármacos (Cap. 9), e os hepatócitos são expostos a concentrações elevadas de metabólitos nascentes. Os fármacos e seus metabólitos polares são concentrados no líquido tubular renal à medida que a água é reabsorvida, estando os túbulos renais, portanto, expostos a concentrações mais elevadas que os outros tecidos. Além disso, os mecanismos vasculares renais são críticos na manutenção da filtração glomerular e vulneráveis a fármacos que interfiram no controle da contratilidade arteriolar aferente e eferente. Vários medicamentos hepatotóxicos (p. ex., paracet) também são nefrotóxicos. Em consequência, lesões hepáticas ou renais são razões comuns para o abandono do desenvolvimento de fármacos durante os testes de toxicidade, e os testes de patologia química de lesões hepáticas (em geral, por causa dos níveis de transaminases doseadas no plasma ou no soro sanguíneo) e função renal (geralmente pela concentração de creatinina) são rotineiros.

Interações não covalentes

▼ Os metabólitos reativos podem estar envolvidos em muitas interações relacionadas, potencialmente citotóxicas e não covalentes, incluindo:

- peroxidação de lipídeos;
- geração de espécies reativas de oxigênio tóxicas;
- reações que causam depleção da glutathiona (GSH);
- modificação de grupos sulfidríla.

Peroxidação de lipídeos

▼ A peroxidação de lipídeos insaturados pode ser iniciada por metabólitos reativos, bem como por espécies reativas de oxigênio (Fig. 57.1). Radicais peróxidos de lipídeos ($\text{ROO}\bullet$) podem produzir hidroperóxidos de lipídeos ($\text{ROOH}\bullet$), os quais, por sua vez, produzem mais radicais peróxidos de lipídeos. Essa reação em cadeia – cascata peroxidativa – pode, por fim, afetar muitos dos lipídeos de membrana. Mecanismos de defesa, como, por exemplo, GSH peroxidase e vitamina E, protegem contra tais reações. A lesão celular resulta de alterações na permeabilidade da membrana ou de reações de produtos da peroxidação de lipídeos com proteínas.

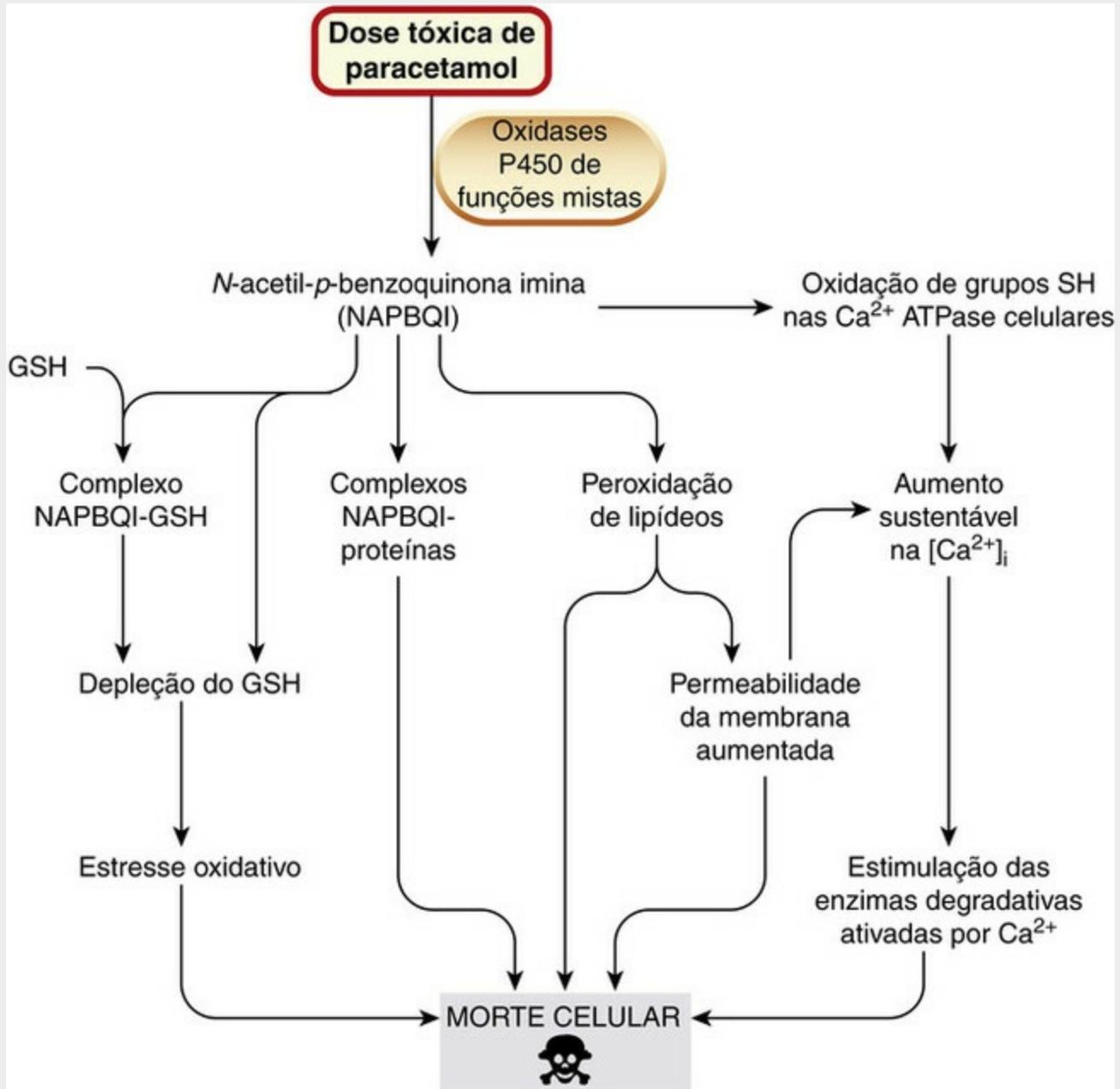


FIG. 57.1 Mecanismos em potencial de morte das células hepáticas resultante do metabolismo do paracetamol em *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI). GSH, glutatona. (Com base em dados de Boobis AR *et al.* 1989 Trends Pharmacol Sci 10, 275-280 e Nelson SD, Pearson PG 1990 Annu Rev Pharmacol Toxicol 30, 169.)

Espécies reativas de oxigênio

▼ A redução do oxigênio molecular ao ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) pode ser seguida pela conversão enzimática a peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radicais hidroperóxido (HOO^{\cdot}) e hidroxila (OH^{\cdot}), ou a oxigênio reativo isolado. Essas espécies reativas de oxigênio são citotóxicas, tanto diretamente quanto pela peroxidação de lipídeos, e importantes na excitotoxicidade e na neurodegeneração (Cap. 40, Fig. 40.2).

Depleção da glutatona

▼ O ciclo redutivo do GSH protege a célula do estresse oxidativo. O GSH pode ser

depletado pelo acúmulo de produtos oxidativos normais do metabolismo celular ou pela ação de produtos químicos tóxicos. Normalmente, é mantido em um par redutivo com seu dissulfeto, GSSG. Espécies oxidativas convertem GSH em GSSG, e o GSH é regenerado pela GSSG redutase dependente de NADPH. Quando o GSH celular diminui para aproximadamente 20% a 30% do normal, a defesa celular contra compostos tóxicos é prejudicada, podendo resultar em morte celular.

Modificação de grupos sulfidríla

▼ A modificação de grupos sulfidríla pode ser produzida por espécies oxidativas que os alteram de modo reversível, bem como por interações covalentes. Grupamentos sulfidríla livres desempenham papel decisivo na atividade catalítica de muitas enzimas. Alvos importantes para a modificação da sulfidríla por metabólitos reativos incluem a proteína do citoesqueleto actina, a GSH redutase e as ATPases transportadoras de Ca^{2+} na membrana plasmática e no retículo endoplasmático. Essas mantêm a concentração citoplasmática de Ca^{2+} em aproximadamente $0,1 \mu\text{mol/l}$ contra a concentração extracelular superior a 1 mmol/l . Ocorre aumento sustentado no Ca^{2+} celular diante da inativação dessas enzimas (ou com o aumento da permeabilidade da membrana; ver anteriormente), e isso compromete a viabilidade da célula. Processos letais que conduzem à morte celular após a sobrecarga aguda de Ca^{2+} incluem a ativação de enzimas degradativas (proteases neutras, fosfolipases, endonucleases) e proteínas quinases, lesão mitocondrial e alterações no citoesqueleto (p. ex., modificação da associação entre actina e proteínas que a ela se ligam).

Interações covalentes

Os alvos para a interação covalente incluem DNA, proteínas/peptídeos, lipídeos e carboidratos. A ligação covalente ao DNA é o mecanismo básico de produtos químicos mutagênicos; isso é considerado mais adiante. Muitos produtos químicos não mutagênicos também formam ligações covalentes com macromoléculas, mas a relação entre eles e a lesão celular ainda não está completamente compreendida. Por exemplo, o inibidor da colinesterase paroxano (metabólito ativo do inseticida Parathion[®]) liga-se à acetilcolinesterase na junção neuromuscular (Cap. 13) e causa necrose do músculo esquelético. Uma toxina de um cogumelo excepcionalmente venenoso, *Amanita phalloides*, liga-se à actina, e outra à RNA-polimerase, interferindo na despolimerização da actina e na síntese proteica, respectivamente.



Mecanismos gerais de lesão e morte celular

- A lesão/morte celular induzida por fármacos é, em geral, causada por metabólitos reativos deles, envolvendo interações não covalentes e/ou covalentes com moléculas-alvo. A morte celular ocorre muitas vezes por apoptose.

- As interações não covalentes incluem:
 - peroxidação lipídica via reação em cadeia
 - geração de espécies reativas de oxigênio citotóxicas
 - depleção da glutatona reduzida
 - modificação de grupos sulfidríla em enzimas-chave (p. ex., Ca^{2+} -ATPase) e proteínas estruturais.
- Interações covalentes, como, por exemplo, a formação de complexo entre um metabólito do **paracet** (NAPBQI: *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina) e macromoléculas celulares (Fig. 57.1). A ligação covalente a uma proteína pode produzir um imunógeno; a ligação ao DNA pode causar carcinogênese e teratogênese.

Hepatotoxicidade

Muitos fármacos terapêuticos provocam lesões no fígado, manifestadas clinicamente como hepatite ou (em casos menos graves) apenas como anomalias laboratoriais (p. ex., aumento da atividade da aspartato transaminase plasmática, uma enzima liberada por células hepáticas lesadas). O paracet e o **halotano** causam hepatotoxicidade pelos mecanismos de lesão celular anteriormente descritos. Diferenças genéticas no metabolismo dos fármacos (Cap. 11) foram consideradas em alguns casos (p. ex., **isoniazida** e **fenitoína**). Anomalias leves da função hepática induzidas por fármacos não são incomuns, mas o mecanismo de lesão do fígado é quase sempre incerto (p. ex., **estatina**; Cap. 23). Nem sempre é necessário descontinuar um fármaco quando ocorrem tais anomalias laboratoriais brandas, mas o aparecimento de cirrose como resultado do tratamento de longo prazo com baixas doses de **metotrexato**, para artrite ou psoríase (Caps. 26 e 27), implica maior precaução. A hepatotoxicidade de um tipo diferente, denominada icterícia obstrutiva reversível, ocorre com **clorpromazina** (Cap. 46) e andrógenos (Cap. 35).

A hepatotoxicidade causada pela sobredosagem de **paracet** ainda é causa de morte comum após autoenvenenamento. Há uma revisão a respeito no Capítulo 26. A intoxicação por paracet exemplifica muitos dos mecanismos gerais de dano celular anteriormente descritos. Com doses tóxicas de paracet, as enzimas que catalisam as reações de conjugação normais ficam saturadas, e conseqüentemente, as oxidases de funções mistas convertem o fármaco no metabólito reativo *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI). Como explicado no Capítulo 9, a toxicidade do paracet está aumentada em pacientes nos quais as enzimas P450 foram induzidas, por exemplo, pelo consumo excessivo e crônico de álcool. A NAPBQI inicia muitas das interações covalentes e não covalentes anteriormente descritas e ilustradas na Figura 57.1. O estresse oxidativo derivado da depleção do GSH é importante por levar à morte celular. A regeneração de GSH a partir de GSSG depende da disponibilidade de cisteína, de modo que sua disponibilidade intracelular pode ser um fator limitante. A *acetilcisteína* ou a *metionina* podem ser substituídas pela cisteína, aumentando a disponibilidade de GSH; são utilizadas no tratamento de pacientes com intoxicação por paracet.

A lesão do fígado também pode ser produzida por mecanismos imunológicos (pág. 701), que têm sido implicados, particularmente, na hepatite por **halotano** (Cap. 41).



Hepatotoxicidade

- Os hepatócitos são expostos a metabólitos reativos de fármacos na medida em que são formados por enzimas P450.
- A lesão ao fígado é produzida por diversos mecanismos de agressão celular; o **paracetamol** exemplifica muitos deles (Fig. 57.1).
- Alguns fármacos (p. ex., **clorpromazina**) podem causar icterícia colestática reversível.
- Mecanismos imunológicos algumas vezes estão envolvidos (p. ex., **halotano**).

Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade induzida por fármacos é uma situação clínica comum: fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (Tabela 57.1) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) estão entre as causas mais frequentes de precipitação da insuficiência renal aguda. Em geral, isso é causado pelas principais ações farmacológicas desses fármacos, que, embora bem tolerados por pessoas saudáveis, provocam insuficiência renal em pacientes com doenças que comprometem a filtração glomerular.



Nefrotoxicidade

- Células tubulares renais são expostas a elevadas concentrações de fármacos e metabólitos quando a urina é concentrada.
- A lesão renal pode causar necrose papilar e/ou tubular.
- A inibição da síntese de prostaglandina por fármacos anti-inflamatórios não esteroidais provoca vasoconstrição e diminui a taxa de filtração glomerular.

Tabela 57.1

Efeitos adversos de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais no rim

Causa	Efeitos adversos
Principal ação farmacológica (<i>i. e.</i> , inibição da biossíntese de prostaglandina)	Insuficiência renal aguda isquêmica Retenção de sódio (levando a – ou exacerbando – hipertensão e/ou insuficiência cardíaca) Retenção de água Hipoaldosteronismo hiporreninêmico (levando à hipercalemia)
Não relacionada com a principal ação farmacológica (nefrite intersticial do tipo alérgica)	Insuficiência renal Proteinúria
Não se sabe se está relacionada ou não com a principal ação farmacológica (nefropatia por analgésicos)	Necrose papilar Insuficiência renal crônica

(Adaptado de Murray e Brater 1993.)

Mutagênese e avaliação do potencial genotóxico

A mutagênese induzida por fármacos é importante causa de carcinogênese e teratogênese. O registro dos medicamentos requer avaliação exaustiva de seu potencial genotóxico. Uma vez que não existe um único teste adequado, a abordagem habitual é a realização de uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidade, em geral compreendendo testes para a mutação de genes em bactérias, testes *in vivo* e *in vitro* para a lesão dos cromossomos e testes *in vivo* para a toxicidade reprodutora e carcinogenicidade (ver adiante).

Mecanismos bioquímicos de mutagênese

Os agentes químicos causam mutação por meio de modificações covalentes do DNA. Certas mutações resultam em carcinogênese, pois a sequência de DNA afetada codifica uma proteína envolvida na regulação do crescimento. Em geral, é necessário haver mais de uma mutação em uma célula para que se iniciem as mudanças que resultam em malignidade, estando particularmente relacionadas com as mutações em proto-oncogenes (que regulam o crescimento celular) e em genes supressores de tumores (que codificam produtos que inibem a transcrição de oncogenes) ([Caps. 5 e 56](#)).

▼ A maioria dos carcinógenos químicos age modificando as bases no DNA, sobretudo a guanina, cujas posições O6 e N7 prontamente combinam-se covalentemente com metabólitos reativos de carcinógenos químicos. A substituição na posição O6 tem maior probabilidade de produzir efeito mutagênico permanente, pois substituições em N7 são, em geral, reparadas com rapidez.

A acessibilidade das bases do DNA ao ataque químico é maior quando o DNA está em processo de replicação (*i. e.*, durante a divisão celular). A probabilidade de lesões genéticas por muitos agentes mutagênicos está, portanto, relacionada com a

frequência das divisões celulares. O feto em desenvolvimento mostra-se particularmente suscetível, e os agentes mutagênicos também são potencialmente teratogênicos por essa razão (pág. 698). Isso é igualmente importante no que diz respeito à mutagênese das células germinativas, especialmente em mulheres jovens, pois, em humanos, a produção de oócitos primários ocorre por meio de rápida sucessão de divisões mitóticas, logo no início da embriogênese. Cada oócito primário, então, passa por apenas duas divisões posteriores bem mais tardiamente, quando da ovulação. É no início da gravidez, portanto, que as células de linhagem germinativa do embrião feminino em desenvolvimento estão mais suscetíveis às mutações, sendo essa mutação transmitida à prole concebida muitos anos depois. No homem, a divisão de células germinativas ocorre durante toda a vida, e a sensibilidade a agentes mutagênicos está constantemente presente.

Carcinogênese

A alteração do DNA é o primeiro passo na carcinogênese (Caps. 5 e 56). Os compostos carcinógenos podem interagir diretamente com o DNA (carcinógenos genotóxicos), ou agir em estágio mais avançado, aumentando a probabilidade de a mutação resultar em tumor (carcinógenos epigenéticos; Fig. 57.2).



Mutagênese e carcinogenicidade

- A mutagênese envolve a modificação do DNA.
- A mutação de proto-oncogenes ou genes supressores de tumores leva à carcinogênese. Em geral, mais de uma mutação se faz necessária.
- Fármacos são causas relativamente incomuns (mas não sem importância) de defeitos congênitos e cânceres.

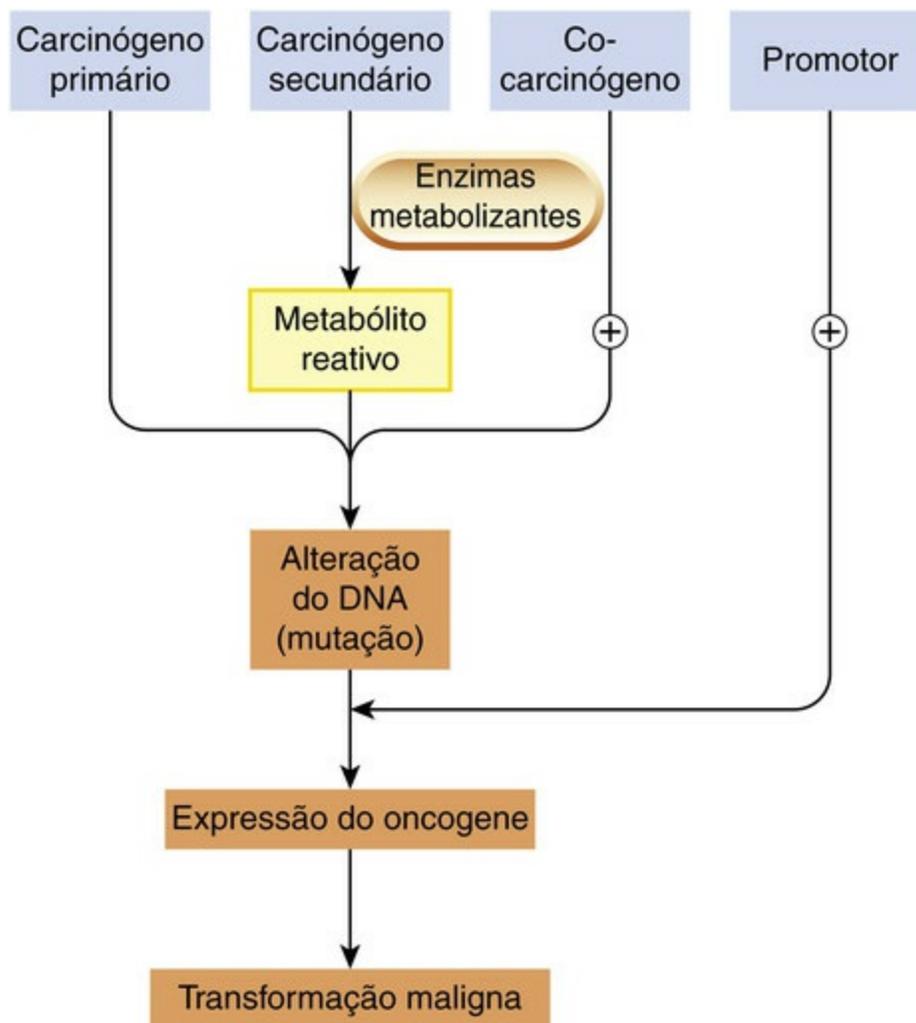


FIG. 57.2 Sequência de eventos em mutagênese e carcinogênese.

Mensuração da mutagenicidade e da carcinogenicidade

Muitos esforços foram realizados no sentido de desenvolver experimentos que detectem a mutagenicidade e a carcinogenicidade. Testes *in vitro* para *mutagenicidade* são utilizados para rastrear um grande número de compostos, mas não são confiáveis como preditores de carcinogenicidade. Os testes *in vitro* para *mutagenicidade* são aplicáveis para o mapeamento de um grande número de compostos, mas podem dar resultados falso-negativos ou falso-positivos, em termos de carcinogenicidade. Testes para carcinogenicidade realizados somente em animais são caros e consomem tempo, porém, em geral, são exigidos pelas agências reguladoras antes de o novo fármaco ser licenciado para uso em humanos. A principal limitação desse tipo de pesquisa é que existem importantes diferenças entre as espécies, sobretudo as relacionadas ao metabolismo de compostos estranhos e à formação de produtos reativos.

O teste de Ames, amplamente utilizado para mutagenicidade, mede os efeitos das substâncias na taxa de mutação reversa (*i. e.*, reversão de mutante à forma selvagem) em *Salmonella typhimurium*.

▼ A cepa selvagem pode crescer em meio sem a adição de aminoácido, pois é capaz de sintetizar todos os aminoácidos de que precisa. Uma forma mutante do organismo

não pode produzir histidina dessa maneira, portanto, cresce apenas em meio que contenha esse aminoácido. O *teste de Ames* envolve o crescimento do mutante em meio contendo pequena quantidade de histidina, mais o fármaco a ser testado. Após algumas divisões, a histidina torna-se escassa, e as únicas células que continuam a se dividir são aquelas que retornaram à forma primitiva. A contagem das colônias que se segue à subcultura em placas deficientes em histidina revela a medida da taxa de mutação.

Carcinógenos primários provocam mutações por ação direta no DNA bacteriano, mas muitos carcinógenos têm de ser convertidos em um metabólito ativo (Fig. 57.2). Portanto, é necessário incluir na cultura enzimas que catalisem essa conversão. Em geral, emprega-se um extrato de fígado de rato tratado com **fenobarbital** para induzir enzimas hepáticas. Há muitas variações com base no mesmo princípio.

Outros testes *in vitro* de curto prazo para substâncias químicas genotóxicas incluem a mensuração da mutagênese em células de linfoma murino e a busca de aberrações cromossômicas e trocas de cromátides irmãs em células ovarianas de hamsters chineses. No entanto, todos os testes *in vitro* apresentam alguns resultados falso-negativos e falso-positivos.

Testes *in vivo* para carcinogenicidade envolvem a detecção de tumores em grupos de animais de teste. Testes de carcinogenicidade são inevitavelmente lentos, pois costuma haver latência de meses ou anos antes de os tumores se desenvolverem. Além disso, tumores podem desenvolver-se de forma espontânea em animais-controle, e os resultados quase sempre oferecem apenas evidências equivocadas a respeito da carcinogenicidade do fármaco testado, tornando difícil para a indústria e para as agências reguladoras decidirem o posterior desenvolvimento e o possível licenciamento de um produto. Nenhum dos testes descritos até agora pode, de maneira confiável, detectar carcinógenos epigenéticos. Para fazer isso, estão sendo avaliados alguns testes que medem os efeitos das substâncias na formação de tumores, na presença de doses limiars de agentes genotóxicos separados.

São conhecidos poucos fármacos terapêuticos utilizados na clínica que aumentem o risco de câncer, sendo os grupos mais importantes aqueles que atuam no DNA, *i. e.*, fármacos citotóxicos e imunossupressores (Caps. 56 e 26, respectivamente) e hormônios sexuais (p. ex., *estrógenos*, Cap. 35).

Teratogênese e lesão fetal induzida por fármacos

Teratogênese significa produção de malformações estruturais grosseiras durante o desenvolvimento fetal, diferente de outros tipos de lesão fetal induzidos por fármacos, como retardamento do crescimento, displasia (p. ex., bócio associado ao iodo) ou redução assimétrica dos membros resultante de vasoconstrição causada pela **cocaína** (Cap. 49), em um membro que se desenvolveria normalmente. Exemplos de fármacos que afetam o desenvolvimento fetal de maneira adversa estão assinalados na Tabela 57.2.

Tabela 57.2

Efeitos adversos no desenvolvimento fetal humano relatados para alguns fármacos

Agente	Efeito(s)	Teratogenicidade ^a	Capítulo
Talidomida	Focomelia, defeitos cardíacos, atresia do intestino etc.	K	Este capítulo
Penicilamina	Pele frouxa etc.	K	26
Varfarina	Nariz em sela; crescimento retardado; defeitos nos membros, olhos, sistema nervoso central	K	24
Corticosteroides	Fenda palatina e catarata congênita – rara	–	33
Andrógenos	Masculinização em mulheres	–	35
Estrógenos	Atrofia testicular em homens	–	35
Estilbestrol	Adenose vaginal em fetos femininos e também câncer vaginal ou do colo uterino	20+ anos mais tarde ou mais	35
Fenitoína	Fenda palatina/labial, microcefalia, retardamento mental	K	45
Valproato	Defeitos do tubo neural (p. ex., espinha bífida)	K	45
Carbamazepina	Retardo do crescimento da cabeça do feto	S	45
Fármacos citotóxicos (especialmente antagonistas do folato)	Hidrocefalia, fenda palatina, defeitos do tubo neural etc.	K	56
Aminoglicosídeos	Surdez	–	51
Tetraciclina	Manchas nos ossos e dentes, esmalte delgado nos dentes, crescimento ósseo prejudicado	S	51
Etanol	Síndrome alcoólica fetal	K	49
Retinoides	Hidrocefalia etc.	K	27
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Oligo-hidrânio, insuficiência renal	K	22

^aC, teratígeno conhecido (em animais experimentais e/ou no homem); S, teratígeno suspeito (em animais experimentais e/ou no homem).

Adaptado de Juchau MR 1989 Bioactivation in chemical teratogenesis. Ann Rev Pharmacol Toxicol 29, 165.

A importância da utilização dos raios X e da infecção por rubéola como causas de malformações fetais foi reconhecida no início do século XX, mas apenas em 1960 é que os fármacos passaram a ser vistos como agentes causadores de teratogênese: a experiência chocante com a **talidomida** levou à reavaliação amplamente difundida quanto ao uso clínico de muitos outros fármacos e à criação de entidades reguladoras de fármacos em muitos países. A maioria dos defeitos congênitos (cerca de 70%) ocorre sem o reconhecimento de qualquer fator causal. Acredita-se que a exposição a fármacos ou a substâncias químicas durante a gestação seja responsável por apenas 1% de todas as malformações fetais. Essas malformações são comuns; portanto, os números absolutos de crianças afetadas são substanciais.



Carcinógenos

- Os carcinógenos podem ser:
 - genotóxicos, ou seja, causando mutações diretamente (carcinógenos primários) ou após a conversão em metabólitos reativos (carcinógenos secundários);
 - epigenéticos, ou seja, aumentando a possibilidade de um mutágeno causar câncer, embora não sejam, eles mesmos, mutagênicos.
- Novos fármacos estão sendo testados para mutagenicidade e carcinogenicidade.
- O teste de Ames para mutagenicidade mede a mutação reversa, em meio livre de histidina, de um mutante de *Salmonella typhimurium* (que, ao contrário de sua forma selvagem, não pode crescer sem histidina) na presença de:
 - substância química a ser testada;
 - um preparado de enzimas microsossomais hepáticas para gerar metabólitos reativos.
- O crescimento da colônia indica que ocorreu mutagênese. O teste é rápido e barato, mas ocorrem alguns falso-positivos e falso-negativos.
- Teste para carcinogenicidade:
 - envolve a dosagem crônica de grupos de animais;
 - é caro e demorado;
 - não existe teste que realmente sirva para carcinógenos epigenéticos.

Mecanismo da teratogênese

A época da lesão teratogênica em relação ao desenvolvimento fetal é crítica na determinação do tipo e da magnitude do dano. O desenvolvimento fetal em mamíferos passa por três fases ([Tabela 57.3](#)):

Tabela 57.3

Natureza dos efeitos dos fármacos no desenvolvimento fetal

Estágio	Período de gestação em humanos	Principais processos celulares	Afetado por
Formação do blastocisto	0-16 dias	Divisão celular	Fármacos citotóxicos, álcool (?)
Organogênese	17-60 dias, aproximadamente	Divisão	Teratógenos
		Migração	Teratógenos
		Diferenciação	Teratógenos
		Morte	Teratógenos
Histogênese e maturação funcional	60 dias até o final	Igual ao anterior	Fármacos diversos (p. ex., álcool, nicotina, fármacos antitireoidanos, esteroides)

1. formação do blastocisto;
2. organogênese;
3. histogênese e maturação da função.

A divisão celular é o principal processo que ocorre durante a formação do blastocisto. Nessa fase, alguns fármacos podem destruir o embrião pela inibição da divisão celular, mas, se ocorrer sua sobrevivência, o desenvolvimento subsequente, em geral, não parece ser comprometido. O etanol é uma exceção, pois afeta o desenvolvimento mesmo nesse estágio inicial (Cap. 49).

Os fármacos podem causar malformações grosseiras se administrados durante a organogênese (dias 17-60 em humanos). A organização estrutural do embrião ocorre em uma sequência bem definida: olhos e cérebro, esqueleto e membros, coração e vasos maiores, palato e sistema urogenital. O tipo de malformação produzida depende da época de exposição ao teratígeno.

Os mecanismos celulares através dos quais as substâncias teratogênicas produzem seus efeitos não são bem compreendidos. Há sobreposição considerável entre mutagenicidade e teratogenicidade. Em uma grande pesquisa, entre 78 compostos, 34 eram tanto teratogênicos quanto mutagênicos, 19 eram negativos em ambos os testes e 25 (entre eles, a talidomida) eram positivos em um, mas não no outro. A lesão ao DNA é importante, mas não é o único fator. O controle da morfogênese é pouco compreendido; derivados de vitamina A (retinoides) estão envolvidos e representam teratógenos potentes (pág. 699 e Cap. 27). Teratógenos conhecidos também incluem muitos fármacos (p. ex., **metotrexato** e **fenitoína**) que não reagem diretamente com o DNA, mas que inibem sua síntese por causa de seu efeito no metabolismo do folato (Cap. 25). A administração de **folato** durante a gravidez reduz a frequência tanto de malformações espontâneas quanto as induzidas por fármacos, sobretudo defeitos do tubo neural.

O feto depende do suprimento adequado de nutrientes durante o estágio final da histogênese e da maturação funcional, e seu desenvolvimento é regulado por vários hormônios. Nesse estágio, malformações estruturais grosseiras não surgem a partir da exposição a mutágenos, mas fármacos que interfiram no suprimento de nutrientes, ou no meio hormonal, podem apresentar efeitos deletérios no crescimento e no desenvolvimento. A exposição de um feto feminino a andrógenos nesse estágio pode causar masculinização. O **estilbestrol** (um estrógeno sintético, agora raramente utilizado, licenciado para tratar câncer de mama ou de próstata) foi comumente administrado às mulheres grávidas com história de aborto recorrente, durante os anos 1950 (por motivos infundados). Utilizado desse modo, provocou displasia da vagina em crianças do sexo feminino e aumento da incidência de carcinoma da vagina, uma doença maligna rara, praticamente sem incidência de base, em sua prole durante a adolescência e por volta dos 20 anos. A angiotensina II desempenha importante papel nos estágios mais avançados do desenvolvimento fetal e no funcionamento renal do feto, e inibidores da ECA e antagonistas dos receptores de angiotensina (Cap. 22) causam **oligo**-hidrânio e insuficiência renal se administrados nessa fase da gravidez, além de malformações fetais, se administrados mais cedo.

Teste para teratogenicidade

O desastre com a talidomida mostrou, de maneira dramática, a necessidade de se realizarem testes de rotina para teratogenicidade em novos fármacos terapêuticos. A

detecção de teratogênese induzida por fármacos em humanos é um problema particularmente difícil, porque a taxa de malformações “espontâneas” é elevada (3%-10%, dependendo da definição do significado de malformação) e altamente variável entre diferentes regiões, grupos etários e classes sociais. É necessário realizar estudos em larga escala e a longo termo, sendo os resultados muitas vezes inconclusivos.

▼ Estudos que utilizam células-tronco embrionárias para a avaliação da toxicidade no desenvolvimento têm-se mostrado promissores. Métodos *in vitro*, com base na cultura de células, órgãos ou embriões inteiros, não foram, contudo, desenvolvidos até o momento a ponto de prever satisfatoriamente a teratogênese *in vivo*, e a maioria das agências reguladoras requer a realização de testes de teratogenicidade em roedores e mais uma espécie de não roedores (p. ex., coelho). Fêmeas grávidas recebem variadas doses, em diferentes níveis, no período crítico da organogênese, e os fetos são examinados em busca de anomalias estruturais. No entanto, correlações pobres entre espécies cruzadas significam que testes desse tipo não são confiáveis na predição em humanos e, em geral, recomenda-se que novos fármacos não sejam utilizados na gravidez, a menos que se mostrem essenciais.

Alguns teratógenos definitivos e prováveis em humanos

Embora se tenha descoberto que muitos fármacos são teratogênicos em graus variados nas experiências realizadas com animais, relativamente poucos são sabidamente teratogênicos em humanos (Tabela 57.2). Alguns dos mais importantes são discutidos a seguir.

Talidomida

Em dosagens terapêuticas, a talidomida é quase única na produção de praticamente 100% de bebês malformados quando administrada nas primeiras três a seis semanas de gestação. Foi introduzida em 1957, como hipnótico e sedativo, com a característica especial de se mostrar muito menos prejudicial em superdosagens que os barbitúricos, sendo, inclusive, recomendada para uso específico durante a gravidez (com a propaganda de “o hipnótico seguro”). Foi submetida ao teste de toxicidade aguda apenas em ratos, que são resistentes à teratogenicidade da talidomida. A talidomida foi comercializada em larga escala e com sucesso, e a primeira suspeita de sua teratogenicidade surgiu no início de 1961, por meio de relatos de aumento súbito na incidência de focomelia (“membros de foca”, ausência do desenvolvimento dos ossos longos dos braços e das pernas), que, até aquele momento, era praticamente desconhecida. Mas, àquela altura, um milhão de comprimidos já estavam sendo vendidos diariamente na Alemanha Ocidental. Relatos de focomelia vieram simultaneamente de Hamburgo e Sidney, estabelecendo-se, então, a conexão com a talidomida.³ O fármaco foi retirado do mercado no final de 1961, quando a estimativa correspondia a 10 mil bebês nascidos com malformação (a Fig. 57.3 ilustra o uso da ligação de dados na detecção de RAFs em atraso). No entanto, apesar dos estudos intensivos e de investigações epidemiológicas terem mostrado, de maneira muito clara, a

correlação entre o tempo de exposição e o tipo da malformação produzida (Tabela 57.4), seu mecanismo permanece pouco compreendido.

Tabela 57.4

Teratogênese da talidomida

Dias de gestação	Tipo de deformidade
21-22	Malformação das orelhas Defeitos do nervo craniano
24-27	Focomelia dos braços
28-29	Focomelia dos braços e das pernas
30-36	Malformação das mãos Estenose anorretal

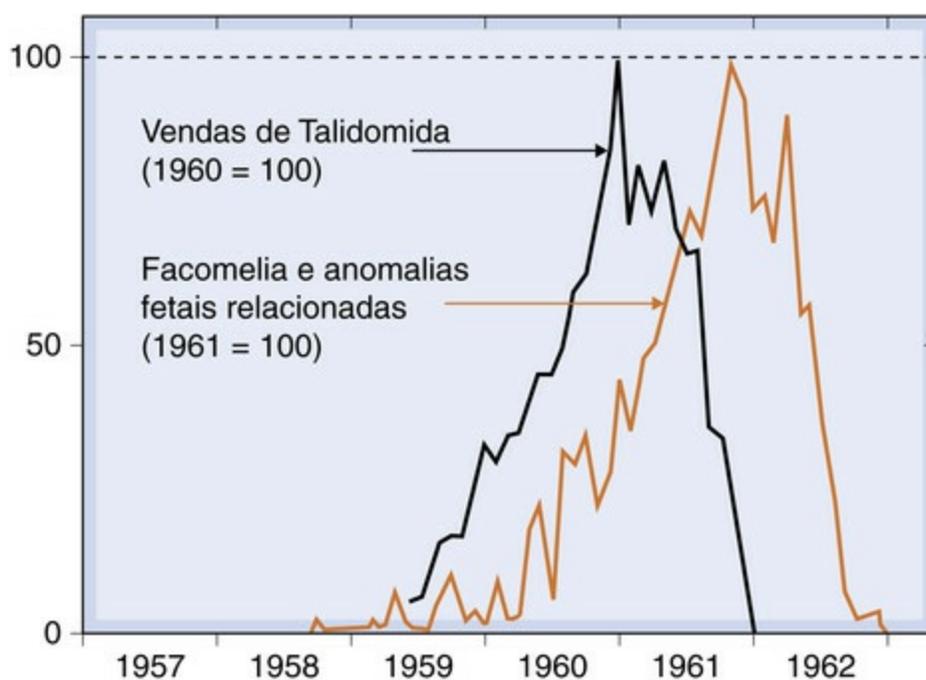


FIG. 57.3 Incidência de maiores anomalias fetais na Europa Ocidental após a introdução e subsequente retirada da talidomida, ligada aos dados de venda dessa substância.

Fármacos citotóxicos

Muitos agentes alquilantes (p. ex., **clorambucila** e **ciclofosfamida**) e antimetabólitos (p. ex., **azatioprina** e **mercaptopurina**) causam malformações quando utilizados no início da gravidez, porém, com mais frequência, levam ao aborto (Cap. 56). Antagonistas do folato (p. ex., **metotrexato**) produzem incidência muito maior de grandes malformações, evidentes tanto em nascidos vivos quanto em fetos natimortos.

Retinoides

O **etretinato**, um retinoide (*i. e.*, derivativo da vitamina A) com efeitos marcantes na

diferenciação da epiderme, é um teratogêno conhecido e causa grande quantidade de anomalias importantes (notadamente deformidades esqueléticas) nos fetos expostos. Dermatologistas utilizam retinoides para tratar doenças de pele, incluindo as severas, como acne e psoríase, comuns em mulheres jovens. O etretinato acumula-se na gordura subcutânea e é eliminado de modo extremamente lento, com quantidades detectáveis persistentes por muitos meses após a descontinuação da dosagem crônica. Por isso, as mulheres devem evitar a gravidez por pelo menos dois anos após o tratamento. A **acitretina** é um metabólito ativo do etretinato. É igualmente teratogênica, mas o acúmulo tecidual é menor, e a eliminação pode, portanto, ser mais rápida.

Metais pesados

Chumbo, *cádmio* e *mercúrio* causam malformações fetais em humanos. A principal evidência vem da *doença de Minamata*, que recebeu esse nome em razão do lugar no Japão onde ocorreu epidemia na população local, após a ingestão de peixe contaminado com metilmercúrio, que havia sido utilizado como fungicida por agricultores. Isso prejudicou o desenvolvimento cerebral nos fetos expostos, resultando em paralisia cerebral e retardamento mental, frequentemente com microcefalia. O mercúrio, como outros metais pesados, inativa muitas enzimas através da formação de ligações covalentes com sulfidrila e outros grupamentos, e acredita-se que seja responsável por essas anomalias do desenvolvimento.

Fármacos antiepilépticos (Cap. 45)

As malformações congênitas estão aumentadas duas a três vezes nos bebês de mães epiléticas, especialmente naquelas tratadas com dois ou mais fármacos antiepilépticos, durante o primeiro trimestre, e em associação com concentrações plasmáticas acima dos níveis terapêuticos. Muitos fármacos antiepilépticos têm sido implicados, incluindo **fenitoína** (particularmente fenda labial/palatina), **valproato** (defeitos do tubo neural) e **carbamazepina** (espinha bífida e hipospádia, uma malformação da uretra masculina), bem como os agentes mais recentes, incluindo **lamotrigina** e **topiramato** (Cap. 45). O risco relativo atribuído aos diferentes fármacos antiepilépticos não está bem definido, mas existe evidência de que o valproato seja particularmente nocivo.

Varfarina

A administração de **varfarina** (Cap. 24) no primeiro trimestre está associada à hipoplasia nasal e a várias anomalias do sistema nervoso central, afetando cerca de 25% dos bebês expostos. No último trimestre, não deve ser usada, devido ao risco de hemorragia intracraniana no bebê durante o parto.



Teratogênese e lesão fetal induzidas por fármacos

- Teratogênese significa a produção de malformações estruturais grosseiras do feto (p. ex., a ausência dos membros após a **talidomida**). Lesões menos abrangentes podem

ser produzidas por muitos fármacos (Tabela 57.2). Menos de 1% dos defeitos fetais congênitos é atribuído aos fármacos administrados à mãe.

- Malformações grosseiras são produzidas somente quando os teratógenos agem durante a organogênese. Isso ocorre durante os primeiros três meses de gravidez, mas após a formação do blastocisto. A lesão fetal induzida por fármacos é rara durante a formação do blastocisto (exceção: síndrome alcoólica fetal) e após os primeiros três meses (exceção: inibidores da ECA e sartanas).
- Os mecanismos de ação de teratógenos não são claramente compreendidos, embora a lesão ao DNA seja um fator relevante.

Reações imunológicas aos fármacos

Os agentes biológicos (Cap. 59) podem provocar uma resposta imunológica; anticorpos anti-insulina são comuns em pacientes diabéticos, embora raramente provoquem problemas (Cap. 31), mas anticorpos antieritropoetina e antitrombopoetina podem ter consequências graves nos pacientes tratados com esses agentes (Cap. 25). Atualmente, o doseamento de anticorpos do tipo antifármaco é considerado prática comum no desenvolvimento de produtos biológicos. Diferenças aparentemente triviais no processo de produção (p. ex., entre diferentes lotes, ou quando novos produtores fazem cópias de produtos biológicos, após a perda da proteção da patente – os denominados produtos “biossimilares”) podem resultar em alterações marcadas na imunogenicidade.

Reações alérgicas de vários tipos constituem uma forma comum de reações adversas aos fármacos. Fármacos com baixo peso molecular não são, por si sós, imunogênicos. No entanto, um fármaco, ou seu metabólito, pode atuar como *hapteno* ao interagir com proteínas, formando conjugados imunogênicos estáveis (Cap. 6). A base imunológica de algumas reações alérgicas a fármacos tem sido bem trabalhada, mas, muitas vezes, é inferida pelas características clínicas da reação, faltando a evidência direta do mecanismo imunológico. A existência de uma reação alérgica é sugerida pelo atraso no seu início ou ocorrência apenas após exposição repetida ao fármaco. As reações alérgicas, em geral, não estão relacionadas com a ação principal do fármaco, ocorrendo conforme as síndromes associadas aos tipos I, II, III e IV da classificação de Gell e Coombs (ver adiante e Cap. 6)

A incidência geral de reações alérgicas aos fármacos é relatada de forma variada, na faixa de 2% a 25%. A maioria delas consiste em pequenas erupções cutâneas. Reações graves (p. ex., anafilaxia, hemólise e depressão da medula óssea) são raras. As penicilinas – causa mais comum de anafilaxia induzida por fármacos – produzem essa resposta em cerca de um em cada 50 mil pacientes expostos. Erupções cutâneas podem ser graves, e fatalidades ocorrem com a síndrome de Stevens-Johnson (provocada, por exemplo, por sulfonamidas) e com necrólise epidérmica tóxica (NET, que pode ser causada, p. ex., pelo **alopurinol**). A associação entre NET induzida por **carbamazepina** e o gene para um antígeno leucocitário humano (HLA), em particular o *HLA*1502*, em indivíduos com descendência asiática é mencionada no Capítulo 11. A suscetibilidade a erupções (*rashes*)

graves em resposta ao **abacavir** está intimamente relacionada à variante *HLAB*5701*, e isso compõe a base para um teste genômico clinicamente útil ([Cap. 11](#)).

Mecanismos imunológicos

A formação de um conjugado imunogênico entre uma pequena molécula e uma proteína endógena requer uma ligação covalente. Na maioria dos casos, metabólitos reativos, e não o fármaco em si, são os responsáveis. Tais metabólitos reativos podem ser produzidos durante a oxidação do fármaco ou por fotoativação na pele. Também podem ser produzidos pela ação de metabólitos tóxicos de oxigênio gerados por leucócitos ativados. Raramente (p. ex., no lúpus eritematoso induzido por fármacos), a parte reativa interage para formar um imunógeno com componentes nucleares (DNA, histona), em vez de proteínas. A conjugação com uma macromolécula é, em geral, essencial, embora a penicilina seja uma exceção, pois pode formar polímeros suficientemente grandes em solução para provocar reação anafilática em indivíduos sensibilizados, mesmo sem a conjugação com uma proteína, embora conjugados de penicilina e seus metabólitos com proteínas também possam agir como imunógenos.

Tipos clínicos de respostas alérgicas aos fármacos

As reações de hipersensibilidade dos tipos I, II e III ([Cap. 6](#)) são mediadas por anticorpos, enquanto a do tipo IV é mediada por células. As reações adversas aos fármacos envolvem tanto reações mediadas por anticorpos quanto por células. As manifestações clínicas mais importantes de hipersensibilidade incluem choque anafilático, reações hematológicas e dano alérgico ao fígado, entre outras.

Choque anafilático

O choque anafilático ([Caps. 6 e 28](#)) é uma resposta de hipersensibilidade do tipo I. Trata-se de uma reação súbita que põe a vida em risco e resulta da liberação de histamina, leucotrienos e outros mediadores. As principais características incluem erupções de urticária, edema dos tecidos moles, broncoconstrição e hipotensão.

As penicilinas contribuem para cerca de 75% das mortes anafiláticas, o que reflete a frequência de seu uso na prática clínica. Outros fármacos que podem causar anafilaxia incluem enzimas, como a **asparaginase** ([Cap. 56](#)); anticorpos monoclonais terapêuticos ([Cap. 59](#)); hormônios, como a **corticotrofina** ([Cap. 33](#)); a **heparina** ([Cap. 24](#)); as dextranas; agentes de contraste radiológico; vacinas e outros produtos sorológicos. Pode ocorrer anafilaxia com anestésicos locais ([Cap. 43](#)), o antisséptico clorexidina e muitos outros fármacos (às vezes, mais como consequência de contaminantes, como o látex usado para selar frascos reutilizáveis, ou de corante, ou excipiente, do que pelo fármaco em si). O tratamento em caso de anafilaxia é estudado no [Capítulo 28](#).

Em alguns casos, é possível realizar testes cutâneos para a presença de hipersensibilidade, o que envolve a injeção de pequena dose intradérmica. O paciente que relata ser alérgico a um fármaco, como a penicilina, deve, na realidade, ser alérgico a

fungos contaminantes, que eram comuns nas primeiras preparações, mais do que à penicilina em si mesma. A utilização de peniciloilpolilisina como reagente para o teste cutâneo de alergia à penicilina é um importante avanço quanto ao uso da penicilina, pois dispensa a necessidade de conjugar a substância de teste, reduzindo, assim, a probabilidade de falso-negativo. Estão disponíveis outros testes especializados a fim de detectar especificamente a presença de imunoglobulina E no plasma ou de medir a liberação de histamina dos basófilos do paciente, embora não sejam rotineiramente utilizados.

Reações hematológicas

As reações hematológicas induzidas por fármacos podem ser produzidas pela hipersensibilidade dos tipos II, III ou IV. As reações do tipo II podem afetar todo e qualquer elemento formado do sangue, que pode ser destruído por efeitos tanto nas células sanguíneas circulantes como em suas antecessoras na medula óssea. Essas reações envolvem a ligação do anticorpo a um complexo fármaco-macromolécula na membrana da superfície celular. A reação antígeno-anticorpo ativa o complemento, levando à lise, ou promove a agressão dos linfócitos T-killer ou leucócitos fagocíticos (Cap. 6). A *anemia hemolítica* foi mais comumente relatada com sulfonamidas e fármacos relacionados (Cap. 51), e com o fármaco anti-hipertensivo **metildopa** (Cap. 14), o qual ainda é amplamente empregado no tratamento de hipertensão durante a gravidez. Com a metildopa, ocorre hemólise significativa em menos de um 1% dos pacientes, mas o surgimento de anticorpos direcionados contra a superfície dos eritrócitos é detectável em 15% pelo teste de Coombs. Os anticorpos são direcionados contra os antígenos Rh, mas não se sabe como a metildopa produz esse efeito.

A *agranulocitose* (total ausência de neutrófilos circulantes) induzida por fármacos é, em geral, observada entre duas e 12 semanas após o início do tratamento, mas pode surgir de maneira repentina. Com frequência, surgem úlceras na boca, inflamação grave na garganta ou outra infecção. O soro do paciente lisa os leucócitos de outros indivíduos, e anticorpos antileucocitários circulantes podem, em geral, ser imunologicamente detectados. Fármacos associados à agranulocitose incluem AINEs, sobretudo **fenilbutazona** (Cap. 26); **carbimazol** (Cap. 34); **clozapina** (Cap. 46) (a suscetibilidade genética aumentada em associação com o *HLA-DQB1*0201* é mencionada no Cap. 11); e **sulfonamidas**, além dos fármacos relacionados (p. ex., *tiazidas* e *sulfonilureias*). A agranulocitose é rara, porém coloca a vida em risco. Depois que se interrompe a agressão com o fármaco, a recuperação é quase sempre lenta ou ausente. A destruição de leucócitos mediada por anticorpos pode ser diferenciada do efeito direto de fármacos citotóxicos (Cap. 55), que causam granulocitopenia, rápida no início e previsivelmente reversível e relacionada com a dosagem.

A *trombocitopenia* (redução no número de plaquetas) pode ser causada por reações do tipo II a **quinina** (Cap. 54), **heparina** (Cap. 24) e diuréticos tiazídicos (Cap. 29).

Alguns fármacos (sobretudo o **cloranfenicol**) podem suprimir todas as três linhagens de células hematopoéticas, dando origem à *anemia aplástica* (anemia com agranulocitose e trombocitopenia associadas).

A distinção entre as reações de hipersensibilidade dos tipos III e IV como causa de reações hematológicas não é clara, e ambos os mecanismos podem estar envolvidos.

Lesão hepática alérgica

A maioria das lesões hepáticas alérgicas induzidas por fármacos resulta de efeitos tóxicos diretos ou de seus metabólitos, como já descrito aqui. No entanto, algumas vezes, reações de hipersensibilidade estão envolvidas, sendo um exemplo particular a necrose hepática induzida pelo **halotano** (Cap. 41). O *trifluoracetilcloro*, o metabólito reativo do halotano, liga-se a uma macromolécula para formar um imunógeno. A maioria dos pacientes com lesão hepática induzida pelo halotano possui anticorpos que reagem com conjugados halotano-transportadores. Os antígenos halotano- proteínas podem ser expressos na superfície dos hepatócitos. A destruição das células ocorre por meio de reações de hipersensibilidade do tipo II, envolvendo células *T-killer*, e reações do tipo III também podem contribuir.

Outras reações de hipersensibilidade

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade do tipo IV são diversas, variando de pequenas erupções cutâneas a doenças autoimunes generalizadas. Essas reações podem vir acompanhadas de febre. Erupções cutâneas podem ser mediadas por anticorpos, mas, em geral, são mediadas por células. Elas variam de erupções brandas a esfoliação fatal. A síndrome de Stevens-Johnson é uma erupção muito grave e generalizada que se estende para o trato alimentar e traz mortalidade apreciável. Em alguns casos, as lesões são fotossensíveis, provavelmente porque a luz ultravioleta converte o fármaco em produtos reativos.

▼ Alguns fármacos (sobretudo **hidralazina** e **procaïnâmica**) podem produzir uma síndrome autoimune que lembra o lúpus eritematoso sistêmico. Esse é um distúrbio multissistêmico em que ocorre lesão imunológica a vários órgãos e tecidos (incluindo articulações, pele, pulmão, sistema nervoso central e rim), causada, particularmente – mas não exclusivamente –, por reações de hipersensibilidade do tipo III. A enorme gama de anticorpos direcionados contra componentes “próprios” foi chamada de “tempestade autoimune”. Os anticorpos reagem com determinantes compartilhados por muitas moléculas, como, por exemplo, o componente fosfodiéster do DNA, RNA e fosfolipídeos. No lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos, o imunógeno pode ser resultado da parte reativa do fármaco interagindo com o material nuclear, sendo comum a lesão às articulações e ao pulmão. Em geral, a condição se resolve quando o tratamento com o fármaco agressor é interrompido.



Reações alérgicas aos fármacos

- Fármacos ou seus metabólitos reativos podem ligar-se covalentemente a proteínas

para formar imunógenos. A **penicilina** (que também forma polímeros imunogênicos) é um exemplo importante.

- Reações alérgicas induzidas por fármacos (hipersensibilidade) podem ser mediadas por anticorpos (tipos I, II, III) ou por células (tipo IV). Manifestações clínicas importantes incluem:
 - choque anafilático (tipo I): muitos fármacos podem causá-lo, e a maioria das mortes é provocada pela **penicilina**;
 - reações hematológicas (tipos II, III ou IV): incluem anemia hemolítica (p. ex., **metildopa**), agranulocitose (p. ex., **carbimazol**), trombocitopenia (p. ex., **quinina**) e anemia falciforme (p. ex., **cloranfenicol**);
 - hepatite (tipos II, III): por exemplo, **halotano**, **fenitoína**;
 - erupções (tipos I, IV): geralmente são brandas, mas podem ameaçar a vida (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson);
 - lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos (principalmente do tipo II): são formados anticorpos contra material nuclear (p. ex., **hidralazina**).

Referências e leitura complementar

Reações adversas a fármacos

Aronson, J. K., Ferner, R. E. Joining the DoTS: a new approach to classifying adverse drug reactions. *Br. Med. J.* 2003; 327:1.222–1.225. (*Descrição de RAFs em termos de dose, curso da duração e suscetibilidade*)

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *Br. Med. J.* 2004; 329:15–19. (*Uma análise séria, enfatizando a frequência e o custo das reações adversas a fármacos, a maioria das quais evitáveis. Os fármacos mais comumente implicados foram aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroideais, diuréticos, varfarina; a reação mais comum foi hemorragia gastrointestinal*)

Rawlins, M. D., Thomson, J. W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D.M., ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. third ed. Oxford: Oxford University Press; 1985:12–38. (*Classificação do tipo A/tipo B*)

Talbot J., Aronson J.K., eds. *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions*, sixth ed, Oxford: Wiley-Blackwell, 2012. (*Livro de referência inestimável e também de leitura acessível*)

Toxicidade dos fármacos: aspectos gerais e mecanicistas

Bhogal, N., Grindon, C., Combes, R., Balls, M. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies. *Trends Biotechnol.* 2005; 23:299–307. (*Revê o valor atual e provavelmente futuro das novas tecnologias em relação ao exame toxicológico*)

Timbrell, J. A. *Principles of Biochemical Toxicity*. New York: Informa Healthcare; 2009.

Walker, D. K. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58:601–608. (*O perfil farmacocinético é um fator importante na avaliação da segurança durante o desenvolvimento inicial dos fármacos, especialmente em relação a parâmetros de segurança como o prolongamento do intervalo QT, condição em que as concentrações plasmáticas livres são preditivas; já existem procedimentos que permitem essa avaliação com microdoses – discutem-se algumas potenciais limitações*)

Wobus, A. M., Loser, P. Present state and future perspectives of using pluripotent stem cells in toxicology research. *Arch. Toxicol.* 2011; 85:79–117. (*Descreve os métodos para a seleção e a diferenciação de células cardíacas e hepáticas a partir de células embrionárias pluripotentes humanas*)

Toxicidade dos fármacos: carcinogênese, teratogênese

Briggs, G. G., Freeman, R. K., Yaffe, S. J. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, eighth ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. (Guia de referência inestimável sobre os riscos fetais e neonatais destinado a médicos que cuidam de mulheres grávidas)

Collins, M. D., Mayo, G. E. Teratology of retinoids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999; 39:399–430. (Resume os princípios da teratologia aplicáveis aos retinoides e descreve a transdução de sinais dos retinoides e a toxicinética)

Sjöström, H., Nilsson, R. *Thalidomide and the Power of the Drug Companies*. London: Penguin Books; 1972.

Toxicidade dos fármacos: envolvimento de órgãos

Murray, M. C., Brater, D. C. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1993; 33:435–465.

Park, B. K., Kitteringham, N. R., Maggs, J. L., et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45:177–202. (Revê as evidências de formação de metabólitos reativos a partir de fármacos hepatotóxicos, como paracetamol, tamoxifeno, diclofenaco e troglitazona, e as atuais hipóteses de como esse processo leva à lesão hepática)

Ritter, J. M., Harding, I., Warren, J. B. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30:503–514.

Svensson, C. K., Cowen, E. W., Gaspari, A. A. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53:357–380. (Trata da epidemiologia, da morfologia clínica e dos mecanismos. Avalia o atual conhecimento de quatro tipos de reação farmacológica cutânea: reação imunológica do tipo imediato, reação imunológica do tipo retardado, por fotossensibilidade e reação autoimune. Também revê o papel da infecção viral como fator predisponente)

Valentin, J.-P. Reducing QT liability and proarrhythmic risk in drug discovery and development. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 159:5–11. (Para mais informações, acompanhe artigos desta seção temática sobre segurança em QT)

¹Cerca de 6,5% das admissões hospitalares decorrem de RAFs, ao custo anual equivalente a R\$ 12,85 bilhões no Reino Unido. Entre eles, os fármacos anticoagulantes foram responsáveis por 50% das RAFs. Faleceram 2,3% dos pacientes. A maioria dos eventos era evitável.

²O valor do teste de toxicidade é ilustrado pela experiência com **triparanol**, um fármaco redutor do colesterol comercializado nos Estados Unidos, em 1959. Três anos depois, uma equipe da Food and Drug Administration, atendendo a uma denúncia, fez visita surpresa ao fabricante, constatando a falsificação dos dados toxicológicos, que mostravam catarata em ratos e cães. O fármaco foi retirado do mercado, mas os pacientes que o haviam consumido por um ano ou mais também desenvolveram catarata. Hoje, as agências reguladoras exigem que os testes de toxicidade sejam realizados sob um guia prático precisamente definido (Boas Práticas de Laboratório), que incorpora muitas salvaguardas para reduzir o risco de erro ou fraude.

³Neuropatia periférica grave, levando à paralisia irreversível e à perda sensorial, foi relatada um ano após a introdução do fármaco e, posteriormente, confirmada em vários relatos. A empresa responsável pelo fármaco não foi tão escrupulosa em sua ação a respeito desses relatos (Sjöström Nilsson, 1972), o que logo foi eclipsado pela descoberta de efeitos teratogênicos, mas o efeito neurotóxico, por si só, foi grave o suficiente para que se tornasse inevitável sua retirada do mercado para uso geral. Atualmente, o uso da talidomida ressurgiu de maneira limitada, com várias aplicações altamente especializadas. Essa substância é prescrita por especialistas (em dermatologia e em infecção por HIV, entre outros) em condições restritas e rigorosamente controladas.

Fármacos e substâncias relacionados com o estilo de vida e com o esporte

Considerações gerais

O termo *estilo de vida* é aplicado a fármacos que são utilizados para fins não médicos. Trata-se de um grupo diverso que inclui substâncias de abuso, fármacos utilizados para aumentar o desempenho atlético ou de outra atividade, bem como aqueles administrados para fins cosméticos ou puramente por razões sociais. Muitos fármacos relacionados com o estilo de vida apresentam dupla utilização, sendo também empregados como terapêuticas convencionais, e as suas propriedades farmacológicas são descritas em outro lugar neste livro. Neste capítulo, apresentamos um sumário global dos fármacos relacionados com o estilo de vida e discutimos alguns dos problemas sociais e médico-legais associados à sua crescente utilização.

Os fármacos utilizados para aumentar o desempenho esportivo, embora sejam oficialmente proibidos, representam uma categoria especial dos fármacos relacionados com o estilo de vida. Uma vez mais, muitos tipos de substâncias são utilizados para esse propósito, incluindo fármacos estabelecidos. A seguir, discutimos problemas específicos relacionados com a sua utilização no esporte de competição.

O que são fármacos relacionados com o estilo de vida?

Esta é uma questão que, por vezes, é difícil responder. Aqui definimos como substâncias ou fármacos que são administrados por opção, para dar prazer (p. ex., *cannabis*, álcool, cocaína), para aumentar o desempenho (p. ex., fármacos no esporte, fármacos que aumentam o desempenho cognitivo) ou para melhorar a aparência (p. ex., **botox** e auxílio de emagrecimento para não obesos). Em outras palavras: para satisfazer uma ambição ou um objetivo não relacionado com a saúde, em vez de tratar uma condição clínica. Simplificando, são fármacos administrados por opção, por pessoas não doentes. Exemplos incluem a utilização do anti-hipertensor **minoxidil** para tratar a alopecia. Os contraceptivos orais, que claramente recaem no domínio da medicina tradicional, podem também ser considerados fármacos relacionados com o estilo de vida. Também incluídos nessa categoria de estilo de vida estão os suplementos alimentares e outras preparações relacionadas, que são consumidos devido a algum benefício reivindicado – embora muitas vezes não exista boa evidência de que sejam efetivos.

Classificação dos fármacos relacionados com o estilo de vida

A categoria de estilo de vida abrange a *utilização* de uma grande variedade de substâncias e fármacos e atravessa a classificação farmacológica utilizada ao longo deste livro; assim, é difícil sumarizar tal informação. O esquema na [Tabela 58.1](#) baseia-se no trabalho de [Gilbert *et al.* \(2000\)](#) e [Young \(2003\)](#), que abrange substâncias que têm sido usadas como opções relacionadas com o estilo de vida com base em precedentes históricos, tais como os contraceptivos orais, bem como agentes usados para tratar doenças potencialmente debilitantes ligadas ao estilo de vida, como o vício em tabaco (p. ex., **bupropiona**). Inclui, ainda, substâncias como **cafeína** e **álcool**, consumidas em massa no mundo inteiro, e fármacos e substâncias de abuso, como a **cocaína**, e também suplementos nutricionais. Particularmente importante é a controvérsia da utilização dos “potencializadores neuronais”, como a **modafinila** e **metilfenidato** ([Cap. 48](#)), que alegam melhorar o desempenho acadêmico ([Sahakian & Morein-Zamir, 2007](#); [Eickenhorst *et al.*, 2012](#), por exemplo), embora as evidências sejam anedóticas.¹

Tabela 58.1

Drogas, fármacos e substâncias relacionadas com o estilo de vida, excluindo substâncias no esporte

Categoria	Exemplo(s)	Uso clínico primário	Uso do “estilo de vida”	Capítulo
Fármacos aprovados para indicações específicas, mas que podem também ser usados para outras finalidades do “estilo de vida”	Sildenafil	Disfunção erétil	Disfunção erétil	35
	Contraceptivos orais	Evitar a concepção	Evitar a concepção	35
	Orlistate	Obesidade	Perda de peso	32
	Sibutramina	Anorexígeno (proibido na Europa)	Perda de peso	32
Fármacos aprovados para indicações específicas, mas que também podem ser usados para satisfazer “opções do estilo de vida” ou para tratar “doenças do estilo de vida”	Minoxidil	Hipertensão	Novo crescimento de cabelo	22
	Metilfenidato	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	Melhorar o desempenho acadêmico	48
	Modafinila	Tratamento do TDAH	Reforço cognitivo	48
	Opiáceos	Analgesia	Uso “recreativo”	42, 49
Substâncias que têm pouco ou nenhum uso clínico corrente, mas se encaixam na categoria de estilo de vida	Álcool	Nenhum	Uso disseminado como	49

			componente de bebidas	
	Toxina botulínica	Alívio de espasmo muscular	Alterações cosméticas	13
	Cafeína	Tratamento da enxaqueca	Uso disseminado como componente de bebidas	48
	<i>Cannabis</i>	Tratamento da dor crônica e, possivelmente, espasmo muscular	Uso “recreativo”	19, 49
Drogas (geralmente ilegais) sem utilidade clínica, mas usadas para satisfazer necessidades do estilo de vida	Metilendioximetanfetamina (MDMA, <i>ecstasy</i>)	Nenhum	Uso “recreativo”	48
	Tabaco (nicotina)	Preparações de nicotina para dependência do tabaco	Uso “recreativo”	49
	Cocaína (algumas formulações)	Anestesia local (francamente obsoleta)	Uso “recreativo”	42

Adicionalmente, existem inúmeras preparações fitoterápicas e outros produtos naturais, largamente não regulados, que são comercializados como promotores da saúde, aumentando a qualidade de vida e com benefícios para muitos distúrbios, apesar da falta de evidência da sua eficácia terapêutica. Muitos reivindicam “fortalecer o sistema imunológico”. Exemplos incluem numerosas preparações vitamínicas, óleos de peixe, *Ginseng*, *Echinacea*, *Ginkgo* e vários outros.

De Flower 2004, after Gilbert et al., 2000 and Young, 2003.

Com o tempo, os fármacos podem revezar entre utilização de uso “clínico” e de “estilo de vida”. Por exemplo, a **cocaína** era utilizada como estilo de vida por índios da América do Sul. Os primeiros exploradores comentaram que a substância “saciava a fome, dava forças aos cansados e exaustos e fazia que os infelizes esquecessem seus sofrimentos”. Posteriormente assimilada pela medicina europeia como anestésico local (Cap. 43), a cocaína volta hoje a seu *status* de fármaco relacionado com o estilo de vida e, infelizmente, tornou-se um pilar de uma indústria internacional de drogas multimilionária e ilegal. A *Cannabis* (maconha) é outro bom exemplo de um fármaco que foi considerado (no Ocidente, pelo menos) meramente recreativo, mas que passou a ser (como extrato de planta contendo **tetra-hidrocanabinol** e **canabinodiol**) licenciado para várias utilizações clínicas (Caps. 19, 42 e 49). Existem muitos outros exemplos (Flower, 2004).

Várias das “substâncias” relacionadas com o estilo de vida ou “suplementos esportivos” amplamente usados consistem em produtos naturais (p. ex., extratos de *Ginkgo*, melatonina, erva-de-são-joão e extratos de *Cinchona*) cujas fabricação e venda geralmente não são controladas por entidades reguladoras.² Sua composição é, portanto, altamente variável, e sua eficácia e segurança muitas vezes não são testadas de maneira adequada. Diversas delas contêm substâncias ativas que, assim como as substâncias

sintéticas, podem produzir tanto efeitos adversos quanto benéficos.

Substâncias usadas no esporte

O ciclista americano Lance Armstrong parecia ser um herói inspirador. Tendo ultrapassado um câncer testicular, ele veio a vencer o *Tour* da França em nada menos que sete ocasiões, e a instituição de caridade que ele fundou arrecadou milhões de dólares para a luta contra o câncer. Acusações persistentes de uso abusivo de substâncias cercaram o atleta, sendo tenazmente negadas até janeiro de 2013, quando Armstrong admitiu, em um programa de televisão, que ele estava usando um coquetel de substâncias para melhorar o seu desempenho ao longo de vários anos.³ Ele levou um comentarista ([Sparling, 2013](#)) ao desespero da “charada do esporte livre de drogas”.

O uso de substâncias para melhorar o desempenho esportivo é algo muito disseminado, embora oficialmente proibido. A World Anti-Doping Agency (Agência Mundial Antidoping [www.wada-ama.org]), em parte criada como resposta a alguns casos de elevado perfil de dopagem e morte induzidas por substâncias entre atletas, publica uma lista atualizada anualmente de substâncias proibidas que não podem ser usadas por atletas dentro ou fora das competições. Os testes *antidoping* têm como base fundamental a análise de amostras de sangue ou urina de acordo com protocolos rigorosamente definidos. As análises químicas, com base principalmente em cromatografia gasosa/espectrometria de massa ou técnicas de imunoensaio, precisam ser realizadas por laboratórios aprovados.



Substâncias relacionadas com o estilo de vida

- Abrangem um grupo de fármacos e substâncias usados basicamente por motivos não médicos. Deveriam ser denominados mais corretamente de “usos no estilo de vida”.
- Incluem medicamentos prescritos, como a **sildenafil** e **metilfenidato**; substâncias como o **álcool** e a **cafeína**; esteroides “planejados” e diversos compostos nutricionais.
- Estão ligadas ao conceito de “não doença”.
- São um setor em crescimento do mercado farmacêutico.
- Em geral, despertam a atenção do consumidor pela internet e pela propaganda direta.

A [Tabela 58.2](#) resume as principais classes de substâncias cujo uso é proibido no esporte. Os atletas podem ser facilmente persuadidos a acreditar no potencial de uma ampla gama de substâncias usadas para aumentar suas possibilidades de vitória, mas é preciso enfatizar que são pouquíssimos os casos em que há ensaios controlados demonstrando que as substâncias de fato melhoram o desempenho esportivo entre atletas treinados; na verdade, muitos desses ensaios provaram-se negativos. No entanto, pequenas melhoras no desempenho (em geral, 1% ou menos), difíceis até de serem

medidas experimentalmente, fazem a diferença entre a vitória e a derrota, e os instintos competitivos dos atletas e de seus treinadores costumam pesar mais que as evidências científicas.

Tabela 58.2

Substâncias usadas no esporte

Classe da substância	Exemplo(s)	Efeitos	Deteção	Observações
Agentes anabolizantes	Esteroides andrógenos (testosterona, nandrolona e muitos outros; Cap. 35)	Aumentam o desenvolvimento muscular, a agressividade e a competitividade Efeitos adversos graves em longo prazo	Amostras de urina ou sangue	Muitos são hormônios endógenos, por isso são necessários resultados significativamente acima da faixa normal
	Clembuterol (Cap. 14)	Ações anabólica e agonista combinada nos receptores β_2 -adrenérgicos; pode aumentar a força muscular		A gonadotrofina coriônica humana às vezes é usada para aumentar a secreção de andrógeno
Hormônios e substâncias relacionadas	Eritropoetina (Cap. 25)	Aumentam a formação de eritrócitos e o transporte de oxigênio. Aumento na viscosidade do sangue causa hipertensão, risco de derrame e crise cardíaca aguda. Usados principalmente para aumentar a resistência esportiva ^a	A meia-vida plasmática é curta; assim, a detecção é difícil	Uso de outros marcadores plasmáticos indica que a administração de eritropoetina pode ser possível
	Hormônio do crescimento humano (Cap. 33)	Aumenta a massa corporal magra e reduz a gordura. Pode acelerar a recuperação de lesões teciduais. Causa hipertrofia cardíaca, acromegalia, lesão hepática e aumento no risco de desenvolvimento de câncer	Amostras de sangue	Pode ser difícil distinguir o fator de crescimento humano endógeno (altamente variável) do exógeno
	Insulina (Cap. 31)	Às vezes usada (com glicose, para evitar hipoglicemia) para promover a captura de glicose e a produção de energia no músculo. Provavelmente ineficaz em melhorar o desempenho	Amostras de plasma	–
Agonistas β_2 -adrenérgicos	Salbut e outros (Cap. 14)	Usados por corredores, ciclistas, nadadores etc. para aumentar a captura de oxigênio (por broncodilatação) e a função cardíaca. Estudos controlados não mostram melhora no desempenho	Amostras de urina	–
Antagonistas β -adrenérgicos	Propranolol etc. (Cap. 14)	Usados para reduzir tremor e ansiedade em esportes “de precisão” (p. ex., tiro, ginástica, mergulho)	Amostras de urina	Não estão banidos na maioria dos esportes nos quais eles realmente prejudicam o

				desempenho
“Estimulantes” do SNC	Efedrina e derivados; anfetaminas, cocaína, cafeína (Cap. 48)	Muitos ensaios mostram pequeno aumento na força muscular e no desempenho em eventos de menor resistência (corrida, natação, eventos de campo etc.)	Amostras de urina	O grupo mais amplamente usado, em conjunto com esteroides anabolizantes
Diuréticos	Tiazidas, furosemida (Cap. 29)	Usados principalmente para rápida perda de peso antes da pesagem Também mascaram a presença de outros agentes na urina por diluição	Amostras de urina	–
Analgésicos narcóticos	Codeína, morfina etc. (Cap. 42)	Usados para mascarar a dor associada a lesões	Amostras de urina	–

“Doping sanguíneo” (remoção de 1-2 L de sangue antes da competição, seguida de retransusão imediatamente antes do evento) apresenta efeito similar e é ainda mais difícil de detectar.

A seguir, oferecemos um breve resumo de algumas das substâncias mais importantes de uso comum. Para obter uma cobertura mais ampla e completa, consulte a [British Medical Association \(2002\)](#) e [Mottram \(2005\)](#). [Gould \(2013\)](#) revisou o potencial da terapia gênica em promover o desempenho atlético. Outro entrave para os reguladores!

Esteroides anabolizantes

Os esteroides anabolizantes (Cap. 35) incluem um grande grupo de substâncias com efeitos semelhantes aos da testosterona, com cerca de 50 substâncias conhecidas na lista de proibições. Novos derivados químicos (“esteroides planejados”), como a **tetra-hidrogestrinona** (THG), foram desenvolvidos e oferecidos de maneira ilícita aos atletas, o que representa um problema contínuo para as autoridades encarregadas de detectá-los e identificá-los. Outro problema é que algumas substâncias em uso (ou seus metabólitos) são endógenas, e as suas concentrações podem variar dramaticamente por motivos fisiológicos, o que dificulta provar que a substância foi administrada ilegalmente. Técnicas de comparação isotópica, com base no fato de que esteroides endógenos e exógenos têm relações de $^{12}\text{C}:$ ^{13}C discretamente diferentes, podem possibilitar distingui-los analiticamente. Uma vez que os esteroides anabolizantes produzem efeitos em longo prazo e são, em geral, utilizados durante o treinamento, em vez de durante o próprio o evento, é essencial a realização de testes fora das competições.

Quando administrados em combinação com o treinamento e consumo elevado de proteínas, os esteroides anabolizantes aumentam, sem dúvida, a massa muscular e o peso corporal, mas existe pouca evidência de que eles aumentem a força muscular além do efeito que o treinamento poderia conseguir sozinho, ou que eles melhorem o desempenho esportivo. Por outro lado, essas substâncias apresentam efeitos graves em longo prazo, incluindo infertilidade masculina, masculinização da mulher, tumores hepáticos e renais, hipertensão e aumento do risco cardiovascular; nos adolescentes, ocorre maturação esquelética prematura, com parada irreversível do crescimento. Os esteroides anabolizantes produzem sensação de bem-estar físico e aumento da agressividade, às vezes progredindo para a psicose de fato. É comum haver depressão se

o indivíduo interromper abruptamente o uso dessas substâncias, levando, por vezes, a problemas psiquiátricos no longo prazo.

O **clembuterol** é um agonista dos receptores β -adrenérgicos (Cap. 14). Por meio de um mecanismo de ação desconhecido, o clembuterol produz efeitos anabólicos semelhantes aos dos esteroides androgênicos, aparentemente com poucos efeitos adversos. Pode ser detectado na urina e seu uso está proibido no esporte.

Hormônio do crescimento humano

O **hormônio do crescimento humano** (hGH; ver Cap. 33) passou a ser usado por atletas a partir da disponibilidade da sua forma recombinante, empregada para tratar alterações endócrinas. O agente precisa ser administrado por injeção e seus efeitos parecem semelhantes aos dos esteroides anabolizantes. Há relatos de que o hGH produz sensação semelhante de bem-estar, muito embora sem a agressividade e as mudanças subsequentes no desenvolvimento e comportamento sexual. A substância aumenta a massa corporal magra e reduz a gordura corporal, mas seus efeitos na força muscular e no desempenho atlético não estão claros. Alega-se que a substância aumenta a taxa de recuperação de lesões teciduais, possibilitando rotinas de treinamento mais intensivas. O principal efeito adverso do hGH é o desenvolvimento de acromegalia, causando crescimento excessivo da mandíbula e espessamento dos dedos (Cap. 33), podendo ainda ocasionar hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia e, possivelmente, risco maior de desenvolvimento de câncer.

É difícil detectar a administração de hGH, pois a secreção fisiológica é pulsátil, de maneira que as concentrações plasmáticas variam muito. A meia-vida plasmática é curta (20 a 30 min) e apenas quantidades mínimas da substância são eliminadas na urina. No entanto, o hGH secretado consiste em três isoformas de peso molecular diverso, enquanto o hGH recombinante contém apenas uma, o que torna possível, portanto, medir quantidades relativas das isoformas para detectar o material exógeno. O hormônio do crescimento age, em parte, liberando fator de crescimento insulina-símile do fígado, e o próprio fator de crescimento insulina-símile está começando a ser usado pelos atletas.

Outro hormônio, a **eritropoetina**, que aumenta a produção de eritrócitos (Cap. 25), é administrado por injeção durante dias ou semanas para elevar a contagem de eritrócitos e, assim, a capacidade transportadora de O_2 do sangue. O desenvolvimento da eritropoetina recombinante tornou a substância amplamente disponível e é difícil detectar seu uso. A substância acarreta risco de doença neurológica e trombose.

Substâncias estimulantes

As principais substâncias desse tipo usadas pelos atletas e oficialmente proibidas são a **efedrina** e a **metilefedrina**; diversas anfetaminas e fármacos semelhantes, como **fenfluramina** e metilfenidato;⁴ a cocaína; e uma variedade de outros estimulantes do SNC, como **niquetamida**, **amifenazol** (não é mais usado clinicamente) e **estricnina** (Cap. 48). A cafeína também é usada: alguns “energéticos” comercialmente disponíveis contêm

taurina e cafeína. Contudo, a taurina é agonista da glicina e dos receptores GABA_A extrassinápticos (Cap. 39). Portanto, seus efeitos no cérebro provavelmente são inibitórios, e não estimulantes. Nesse caso, a taurina pode ser responsável pelo efeito de queda pós-energético que é vivenciado desde que o efeito estimulante da cafeína tenha cessado.

Em contraste com os esteroides, alguns ensaios mostraram que as substâncias estimulantes melhoram o desempenho em eventos como corridas de curta distância e velocidade (“tiro inicial”) e levantamento de peso; e, sob condições experimentais, aumentam a força muscular e reduzem a fadiga muscular de maneira acentuada. É provável que o efeito psicológico dos estimulantes seja mais relevante que os efeitos fisiológicos. Curiosamente, a cafeína parece ser mais efetiva de maneira consistente na melhora do desempenho muscular do que outros estimulantes mais potentes.

Já ocorreram muitos óbitos entre atletas que usavam agentes semelhantes a anfetamina e efedrina em eventos de resistência. As principais causas desses óbitos são insuficiência coronariana associada à hipertensão, hipertermia associada à vasoconstrição cutânea e desidratação.

Do ponto de vista farmacológico, é justo dizer que a utilização de substâncias para melhorar o desempenho esportivo traz muitos riscos e tem eficácia duvidosa. A sua prevalência crescente reflete muitas das mesmas pressões que levam à introdução de fármacos relacionados com o estilo de vida, como o desejo de melhorar o desempenho dos seres humanos que não estão comprometidos por doença, juntamente com a desconsideração das evidências científicas relacionadas com eficácia e risco.

Conclusão

O fenômeno dos fármacos relacionados com o estilo de vida é um aspecto para debate mais amplo sobre o que atualmente se considera “doença” e até que ponto a ciência médica deve ir para satisfazer às necessidades e aspirações dos indivíduos saudáveis ou para aliviar o sofrimento humano e a disfunção na ausência de patologia. A discussão dessas questões está além do objetivo deste livro, mas pode ser encontrada em artigos citados no final deste capítulo (Flower 2004 e 2012).

Há várias razões para que essas substâncias – independentemente de como nós escolhemos defini-las – sejam de preocupação crescente. A progressiva disponibilidade de fármacos por “e-farmácias”, juntamente com a publicidade direta realizada pela indústria farmacêutica para o público (que ocorre em alguns países), garante que a procura seja mantida de maneira dinâmica. A maioria das vendas é realizada no mundo desenvolvido, e a indústria farmacêutica vai certamente desenvolver mais substâncias relacionadas com o estilo de vida para atender a esse mercado lucrativo. O poder de pressão dos pacientes que defendem substâncias específicas, independentemente dos custos potenciais ou da sua utilidade comprovada, provoca grandes problemas nos reguladores de medicamentos e naqueles que definem as prioridades dos cuidados de saúde nos sistemas financiados pelo estado da medicina social.



Substâncias no esporte

- Muitas substâncias de diferentes tipos são usadas comumente por atletas com o objetivo de melhorar o desempenho na competição.
 - Os principais tipos usados são:
 - agentes anabolizantes, sobretudo esteroides andrógenos e **clembuterol**
 - hormônios, particularmente **eritropoetina** e **hormônio do crescimento humano**
 - estimulantes, principalmente derivados de **anfetamina** e **efedrina**, e a cafeína
 - antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, para reduzir a ansiedade e tremores em “esportes de precisão”.
- O uso de substâncias no esporte é oficialmente proibido – na maioria dos casos, dentro e fora das competições.
- A detecção depende basicamente da análise da substância ou de seus metabólitos em amostras de urina ou sangue. É difícil detectar o uso abusivo de hormônios endógenos, como **eritropoetina**, **hormônio do crescimento** e **testosterona**.
- Ensaio controlados mostraram basicamente que as substâncias não produzem melhora no desempenho esportivo. Os agentes anabolizantes aumentam o peso corporal e o volume muscular sem aumentar claramente a força. O efeito dos estimulantes é psicológico, e não fisiológico.

A utilização de substâncias que melhoram a memória de curto prazo para tratar pacientes com demência (Cap. 40) geralmente é vista como desejável (embora as substâncias atuais sejam pouco eficazes). A extensão do uso de substâncias existentes e futuras para crianças e estudantes saudáveis com o objetivo de oferecer uma vantagem competitiva nas avaliações é muito mais controversa. Posteriormente, será a prospecção de substâncias que retardam a senescência e prolongam a vida – outro campo minado social e ético em um mundo superpovoado.

Referências e leitura complementar

Fármacos relacionados com o estilo de vida e a leitura genérica

Bostrom, N., Sandberg, A. Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges. *Sci. Eng. Ethics*. 2009; 15:343–349. (Discussão interessante de um problema complexo que, em breve, terá de ser enfrentado)

Eickenhorst, P., Vitzthum, K., Klapp, B. F., Groneberg, D., Mache, S. Neuroenhancement among German university students: motives, expectations, and relationship with psychoactive lifestyle drugs. *J. Psychoactive Drugs*. 2012; 44:418–427. (O título é autoexplicativo. A eficácia dos “potencializadores neuronais” não é discutida)

Flower, R. J. Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; 25:182–185. (Revisão acessível que amplia alguns dos temas levantados neste capítulo)

Flower, R. The Osler Lecture 2012: Pharmacology 2.0, medicines, drugs and human enhancement. *QJM*. 2012; 105:823–830. (Discute o “melhoramento humano” do ponto de vista do farmacologista. Fácil de ler)

Gilbert, D., Walley, T., New, B. Lifestyle medicines. *BMJ*. 2000; 321:1341–1344. (Revisão curta, mas centrada, que trata principalmente das implicações clínicas do fenômeno da “medicina do estilo de vida”)

Sahakian, B., Morein-Zamir, S. Professor’s little helper. *Nature*. 2007; 450:1157–1159. (“Comentário” interessante sobre a utilização de potencializadores neurais, especificamente por estudantes, e as questões éticas que isso levanta. Recomendado)

Walley, T. Lifestyle medicines and the elderly. *Drugs Aging*. 2002; 19:163–168. (Excelente revisão de toda a área e sua importância para o tratamento do idoso.)

Young, S. N. Lifestyle drugs, mood, behaviour and cognition. *J. Psychiatry Neurosci*. 2003; 28:87–89.

Substâncias no esporte

Avois, L., Robinson, N., Saudan, C., et al. Central nervous system stimulants and sport practice. *Br. J. Sports Med*. 2006; 40(Suppl. 1):16–20. (Lida principalmente com o uso ilegal de estimulantes, tais como efedrina, anfetamina e cocaína no esporte. Destaca, em particular, os perigos do uso abusivo)

British Medical Association. *Drugs in Sport: the Pressure to Perform*. London: BMJ Publications; 2002. (Abordagem útil de todo o tema)

Catlin, D. H., Fitch, K. D., Ljungqvist, A. Medicine and science in the fight against doping in sport. *J. Intern. Med*. 2008; 264:99–114. (Revisão muito interessante de toda a área e o estabelecimento das agências antidoping)

Gould, D. Gene doping: gene delivery for Olympic victory. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2013; 76:292–298. (Discute o que será, muito certamente, o novo desafio da WADA: introdução deliberada de genes em atletas que poderiam aumentar o desempenho)

Mottram D.R., ed. *Drugs in Sport*, fourth, London: Routledge, 2005. (Descrição abrangente dos aspectos farmacológicos e reguladores dos fármacos no esporte, com uma discussão equilibrada das evidências relativas à eficácia e ao risco)

Munby, J. Drugs in sport. *Scot. Med. J*. 2010; 55:29–30. (Breve revisão da utilização de substâncias no esporte – tanto profissional como amador – escrita do ponto de vista do médico)

Sparling, P. B. The Lance Armstrong saga: a wake-up call for drug reform in sports. *Curr. Sports Med. Rep*. 2013; 12:53–54. (Breve comentário do caso Lance Armstrong)

Spedding, M., Spedding, C. Drugs in sport: a scientist–athlete’s perspective: from ambition to neurochemistry. *Br. J. Pharmacol*. 2008; 154:496–501. (Revisão bastante acessível escrita por dois irmãos, um deles atleta olímpico e o outro um farmacologista. Insights únicos. Altamente recomendada)

¹Substâncias com o objetivo de fornecer vantagem competitiva no esporte são, obviamente, consideradas desonestas, banidas e policiadas muito ativamente. Chegará um momento em que a utilização de substâncias para aumentar o desempenho em exames será considerada ilegal, com métodos de vigilância e sanções similares? Ver Bostrom & Sandberg (2009) para uma discussão deste campo minado da ética.

²Os conceitos estão mudando. No Reino Unido, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency dispõe agora de um Comitê de Aconselhamento de Fitoterápicos.

³Aparentemente incluindo esteroides, hormônio do crescimento e eritropoetina. Ele foi, posteriormente, destituído de todas as suas honras desportivas.

⁴Também utilizado para melhorar o desempenho acadêmico.

Produtos biofarmacêuticos e terapia gênica

Considerações gerais

Neste capítulo, revisamos o impacto de dois conceitos terapêuticos com base nos nossos crescentes conhecimento e capacidade de manipular os genes. Produtos *biofarmacêuticos* são o termo “guarda-chuva” aplicado ao uso de proteínas e antibióticos “fabricados” ou de ácidos nucleicos na medicina, ao passo que a *terapia gênica* se refere, especificamente, à utilização de genes para reprogramar as células de modo a evitar, aliviar ou curar doenças. Após cerca de 30 anos de pesquisa e desenvolvimento (por vezes, frustrante), as proteínas modificadas estão atualmente bem estabelecidas na clínica; enquanto os fármacos com base nos ácidos nucleicos e a terapia gênica ainda estão em desenvolvimento.¹ Adicionalmente à introdução dos conceitos centrais deste capítulo, discutimos os consideráveis problemas associados às terapêuticas biofarmacêuticas em desenvolvimento, considerando as questões de segurança, e revemos o progresso alcançado até agora.

¹Pelo menos não nos países ocidentais. Um produto de terapia gênica foi licenciado na China em 2003.

Introdução

A “revolução da biologia molecular” (que teve suas raízes na descoberta da estrutura do DNA, nos anos 1950) e os avanços na biologia celular (que seguiram sua trilha) ofereceram a possibilidade de manipular o material genético de modo que seja útil nas práticas terapêuticas. A noção sedutora de que um gene de interesse possa ser isolado e preparado para ser expresso *in vitro* e produzir proteínas úteis que não poderiam ser preparadas de forma sintética ou, de modo mais audacioso, que um gene poderia ser introduzido diretamente *in vivo* e ser persuadido a sintetizar algum componente celular crucial acelerou muito a velocidade das pesquisas nesse campo.

Os fármacos biofarmacêuticos (frequentemente chamados de *biológicos*) são agora uma parte bem reconhecida da terapêutica, e já os encontramos em outras partes neste livro (Tabelas 59.1 e 59.2). A adoção generalizada desses fármacos enfrenta ainda muitos problemas, e o menor deles não é o custo da produção, mas a tecnologia está agora estabelecida e amadurecendo rapidamente. Em uma revisão da área, publicada em 2013, Wirth observou que 211 fármacos biofarmacêuticos tinham sido licenciados em todo o mundo até 2011, lucrando em torno de 113 bilhões de dólares em receitas.² O uso

veterinário desses medicamentos também está aumentando.

Tabela 59.1

Alguns exemplos de biofármacos de “segunda geração”

Tipo de alteração	Proteína	Indicação	Razão para a alteração
Sequência alterada de aminoácidos	Insulina	Diabetes	Hormônio de ação mais rápida
	Análogo do ativador do plasminogênio tecidual	Trombólise	Meia-vida mais longa de circulação
	Análogo da interferona	Antiviral	Melhor atividade antiviral
	Análogo do fator VIII	Hemofilia	Molécula menor e melhor atividade
	Proteína de fusão da difteria toxina-interleucina 2	Linfoma de células T	Dirige a toxina para as células apropriadas
	Proteína de fusão do receptor humano do fator de necrose tumoral-imunoglobulina G Fc	Doença reumatoide	Prolonga a meia-vida
Resíduos de carboidratos alterados	Enzima glicocerebrosidase	Doença de Gaucher	Promove a captura de fagócitos
	Análogo da eritropoietina	Anemia	Prolonga a meia-vida
Ligação covalente ao polietileno glicol	Interferona	Hepatite C	Prolonga a meia-vida
	Hormônio do crescimento humano	Acromegalia	Prolonga a meia-vida

Modificado de [Walsh, 2004](#).

Tabela 59.2**Alguns anticorpos monoclonais terapêuticos de segunda geração**

Anticorpo	Tipo	Alvo	Uso	Capítulos
Infliximabe	Mabe quimérico	Fator de necrose tumoral	Doença de Crohn, doença reumatoide	26
Adalimumabe	Mabe humanizado	Fator de necrose tumoral	Doença reumatoide	26
Etanercepte	Proteína de fusão	Fator de necrose tumoral	Doença reumatoide	26
Trastuzumabe	Mabe humanizado	Receptor do fator de crescimento epidérmico 2	Câncer de mama	56
Palivizumabe	Mabe humanizado	Vírus sincicial respiratório	Infecções respiratórias em crianças pequenas	–
Omalizumabe	Mabe humanizado	Imunoglobulina E	Asma mediada pela imunoglobulina E	28
Abatacepte	Proteína de fusão	Epitopo B7 presente nas células apresentadoras de antígeno	Doença reumatoide	26

Mabe, anticorpo monoclonal. Todos os anticorpos monoclonais terapêuticos terminam com o sufixo “-mabe” precedido pela indicação da sua natureza: -umabe (humano), -omabe (camundongo), -ximabe (quimera), -zumabe (humanizado).

Fonte: [Walsh, 2004](#) e British National Formulary.

A terapia gênica é o desafio mais considerável. No entanto, a ideia desperta tanto apelo, que vastos recursos (públicos e privados) têm sido comprometidos para o seu desenvolvimento. Existem várias razões pelas quais isso é tão atraente. Primeiro, trata-se de uma abordagem (aparentemente) simples a uma cura radical de doenças monogênicas, tais como *fibrose cística* e *hemoglobinopatias*, que são coletivamente responsáveis por grande miséria em todo o mundo. Em segundo lugar, muitas outras condições mais comuns, incluindo doenças malignas, neurodegenerativas e infecciosas, apresentam importante componente genético. O tratamento convencional de tais distúrbios está longe do ideal (como os leitores deste livro terão concluído a essa altura) e, assim, a promessa de uma abordagem completamente nova apresenta grande atração. Finalmente, a habilidade para controlar a expressão gênica (p. ex., por oligonucleotídeos antissenso ou siRNA) poderá ser utilizada para tratar muitas doenças que não apresentam origem gênica.

Os gurus são enfáticos em afirmar que “a parte conceitual da revolução do tratamento com genes já ocorreu [...]”; assim, onde estão os tratamentos? O problema, é claro, está nos detalhes; neste caso, nos seguintes:

- *Farmacocinética*: oferta do gene para o interior de células-alvo apropriadas (especialmente no sistema nervoso central [SNC]).
- *Farmacodinâmica*: expressão controlada do gene em questão.
- *Segurança*.
- *Eficácia clínica e aplicabilidade a longo prazo*.

O primeiro e mais fundamental obstáculo é o problema da entrega; aqui têm sido

utilizadas as técnicas emprestadas de vírus, que são mestres do sequestro molecular necessário para introduzir genes funcionais em células de mamíferos.

Há um amplo consenso de que a *barreira de Weismann*³ não deve ser transgredida e, desse modo, uma moratória foi acordada com relação às terapias destinadas a alterar o DNA das células germinativas (que poderia influenciar as gerações futuras), e os ensaios com terapias gênicas focaram-se nas células somáticas.

Biofármacos

O uso das proteínas como agentes terapêuticos não é ideia nova; a insulina, extraída de tecido pancreático animal (Cap. 31) e o hormônio do crescimento humano, extraído de uma só vez das glândulas pituitárias de cadáver humano (Cap. 33), estavam entre as primeiras proteínas terapêuticas para o tratamento e, por muitos anos, tais extratos purificados forneceram a única opção para o tratamento de doenças provocadas pela deficiência desse hormônio. No entanto, ocorreram problemas. Primeiro, houve dificuldades na extração, com rendimentos muitas vezes decepcionantes. Em segundo lugar, a administração de hormônios de origem animal (p. ex., insulina de porco) nos humanos podia evocar uma resposta imunitária. Terceiro ponto, há sempre o perigo da transmissão de agentes infecciosos entre as espécies ou entre as pessoas. Isso foi destacado na década de 1970, quando casos de *doença de Creutzfeldt-Jakob* (Cap. 40) ocorreram em pacientes tratados com hormônio do crescimento obtido de cadáveres. Posteriormente, esse grave problema foi relacionado com a contaminação das hipófises dos doadores com príons infecciosos (Cap. 40). O advento das técnicas de “engenharia genética” forneceu nova maneira de lidar com esses problemas perenes.



Produtos biofarmacêuticos e terapia gênica: definição e usos potenciais

- Os *biofármacos* incluem proteínas, anticorpos (e oligonucleotídeos) usados como fármacos:
 - Os biofármacos de *primeira geração* são principalmente cópias de proteínas ou anticorpos endógenos produzidos pela tecnologia do DNA recombinante.
 - Os biofármacos de *segunda geração* foram “fabricados” para melhorar o desempenho da proteína ou do anticorpo.
- Aplicações:
 - Anticorpos monoclonais terapêuticos
 - Hormônios recombinantes.
- A *terapia gênica* é a modificação genética das células para evitar, aliviar ou curar doenças.
- Aplicações potenciais:
 - Cura radical de doenças produzidas por um único gene (p. ex., fibrose cística, hemoglobinopatias)

– Melhora de doenças com ou sem componente genético, incluindo muitas doenças malignas, neurodegenerativas e infecciosas.

Proteínas e polipetídeos

Em geral, os biofármacos atualmente em uso são classificados como agentes de primeira ou de segunda geração. Os biofármacos de *primeira geração* são quase sempre cópias diretas de hormônios humanos ou de outras proteínas preparadas pela *transfecção* do gene humano para um *sistema de expressão* adequado (linhagem celular que produz a proteína com bom rendimento), coletando e purificando a *proteína recombinante* para utilização como fármaco. O primeiro agente a ser produzido dessa maneira foi a insulina recombinante humana, em 1982.

Os biofármacos de *segunda geração* são aqueles que foram *fabricados*; ou o gene foi deliberadamente alterado antes da transfecção, de maneira que a estrutura da proteína recombinante expressa esteja mudada, ou alguma modificação é feita nos produtos purificados terminais. Em geral, essas alterações são feitas para melhorar algum aspecto do perfil de atividade da proteína. Insulinas humanas concebidas para agir com mais rapidez ou por período mais prolongado estiveram entre os primeiros, nessa classe, a serem comercializados; a [Tabela 59.1](#) contém outros exemplos.

Os agentes de *terceira geração* seriam aqueles nos quais macromoléculas (incluindo ácidos nucleicos controladores da síntese proteica, bem como as próprias proteínas) seriam projetadas a partir do zero, para realizar uma função biológica particular. Essa tecnologia somente agora começa a dar frutos: o **mipomerseno**, o primeiro produto RNA antissenso, foi licenciado em 2013.

Problemas na produção

Há vários problemas associados à produção de qualquer tipo de proteína recombinante, e um dos mais importantes é a escolha do sistema de expressão. Muitas proteínas recombinantes são expressas em sistemas bacterianos (p. ex., *Escherichia coli*), que são úteis porque as culturas crescem com rapidez e, em geral, são fáceis de manipular. As desvantagens incluem: o fato de que eles podem conter endotoxinas bacterianas, que precisam ser escrupulosamente removidas antes da administração aos pacientes; e de que as células bacterianas não fazem o mesmo tipo de *processamento pós-tradução* (p. ex., glicosilação) que as células dos mamíferos. Isso pode criar problemas se a ação da proteína for crucialmente dependente dessa modificação. Para contornar esses problemas, células de mamíferos (p. ex., ovário de *hamster* chinês; em inglês, *Chinese hamster ovary* [CHO]) são usadas como sistemas de expressão, embora aqui o problema seja frequentemente de rendimento final. Essas células requerem cultura mais cuidadosa, crescem com mais lentidão e a produção é menor, tudo contribuindo para o custo final do medicamento.

Há, no entanto, várias tecnologias emergentes que poderiam revolucionar o processo de produção. O uso de plantas para produzir as proteínas recombinantes atraiu considerável interesse ([Melnik & Stoger, 2013](#)). Várias espécies mostraram-se

promissoras, incluindo a planta do tabaco. Os genes humanos de interesse podem ser prontamente transfectados para a planta, usando-se o vírus do mosaico do tabaco como vetor; a produção cresce rapidamente (rende muita *biomassa*) e oferece várias outras vantagens. Plantas e frutos comestíveis, tais como alface e bananas, podem ser utilizados para fornecer algumas proteínas oralmente ativas, como vacinas, as quais poderiam então ser consumidas diretamente, sem a necessidade de purificação prévia. Várias proteínas já foram produzidas nas plantas, e algumas estão em estágio avançado de ensaio clínico (Kwon *et al.*, 2013).

Outra tecnologia que poderia aumentar expressivamente o rendimento das proteínas recombinantes humanas é o uso de gado transgênico. Uma vaca leiteira pode produzir cerca de 10.000 litros de leite por ano, e as proteínas recombinantes introduzidas no genoma, sob controle dos promotores que regulam as outras proteínas do leite, podem, ainda, produzir rendimentos tão grandes quanto 1 g/l (Brink *et al.*, 2000).

Proteínas fabricadas

Há várias maneiras pelas quais as proteínas podem ser alteradas antes da expressão. A alteração da sequência de nucleotídeos do gene que codifica pode ser usada para trocar aminoácidos isolados ou, de fato, regiões inteiras da cadeia polipeptídica. Há boas razões pelas quais é vantajoso “fabricar” as proteínas antes da expressão:

- Modificação das propriedades farmacocinéticas.
- Produção de nova *fusão* ou de outras proteínas.
- Redução da imunogenicidade, por exemplo, por *humanização* .

Quase sempre é vantajoso modificar as propriedades farmacocinéticas das proteínas recombinantes. As alterações na estrutura da insulina humana, por exemplo, forneceram aos diabéticos um tipo de hormônio que não se autoassocia durante o armazenamento, sendo, assim, de ação mais rápida e mais fácil de manipular. A meia-vida das proteínas no sangue pode ser frequentemente estendida pela *PEGilação* (Cap. 10), a adição de polietilenoglicol à molécula. Esse aspecto da *engenharia pós-tradução* foi aplicado a alguns hormônios humanos, tais como hormônio do crescimento recombinante, interferons e outros. O prolongamento da meia-vida não é apenas uma conveniência para os pacientes; ele também reduz o custo geral do tratamento, e os fatores econômicos são importantes na adoção desse tipo de terapia.

As proteínas fundidas compreendem duas ou mais proteínas fabricadas para serem expressas como uma única cadeia polipeptídica, às vezes unidas por um ligante mais curto. Um exemplo é o **etanercepte**, um anti-inflamatório usado no tratamento da artrite reumatoide e de outras afecções (Cap. 26). Ele consiste em um domínio de ligação do ligante tomado do receptor do fator de necrose tumoral, ligado ao domínio F_c de um anticorpo da imunoglobulina G humana. Uma porção do receptor sequestra o fator de necrose tumoral (TNF) em uma forma inativa, enquanto a imunoglobulina aumenta a sua persistência no sangue. A questão da redução da imunogenicidade através da bioengenharia será estudada mais adiante.

Anticorpos monoclonais

Embora os anticorpos sejam usados para conferir *imunidade passiva*, há várias desvantagens inerentes à sua produção e uso que limitam sua utilidade. Convencionalmente, os antissoros são produzidos a partir do sangue de seres humanos ou animais imunizados (p. ex., para coletar o soro antitetânico). O antissoro, contendo níveis elevados de anticorpos específicos, é preparado a partir do plasma, podendo então ser utilizado terapêuticamente para neutralizar agentes patogênicos ou outras substâncias perigosas no sangue do paciente.

Essas preparações contêm *anticorpos policlonais* – isto é, a mistura *polivalente* de anticorpos de todos os clones celulares plasmáticos que reagiram àquele antígeno em particular. A composição real e a eficácia deles variam com o tempo e, é óbvio, há limite para o quanto de plasma pode ser coletado de cada vez. Milstein e Köhler⁴ descobriram, em 1975, o método de produção a partir de ratos imunizados de um *hibridoma* imortalizado; ou seja, a fusão de um clone linfocítico particular com uma célula tumoral imortalizada. Isso forneceu um método de produção de *anticorpos monoclonais* – uma espécie única de anticorpo monovalente – em grande quantidade *in vitro*. A linha celular de hibridoma pode ser retida e expandida indefinidamente, preservando ao mesmo tempo a integridade do seu produto.

Os anticorpos monoclonais podem ser classificados como reagentes de primeira ou de segunda geração, seguindo-se as linhagens similares às outras proteínas já relatadas antes. Os anticorpos monoclonais de primeira geração eram essencialmente monoclonais murinos (ou fragmentos deles), mas apresentaram vários inconvenientes. Como proteínas derivadas do rato, provocavam resposta imunológica em 50% a 75% de todos os receptores. Outros fatores limitantes eram a meia-vida curta na circulação e a incapacidade dos anticorpos do rato em ativar o complemento humano.

Foi possível contornar a maioria desses problemas com a utilização de anticorpos monoclonais *quiméricos* ou *humanizados*. Esses dois termos referem-se ao grau até o qual os anticorpos monoclonais foram fabricados. A [Figura 59.1](#) mostra como isso é feito: a molécula de anticorpo consiste em um domínio *constante* (F_c) e o domínio de *ligação do anticorpo* (F_{ab}), com regiões *hipervariáveis* que reconhecem e se ligam ao antígeno em questão. Os genes dos monoclonais quiméricos são fabricados para conter o DNAC do domínio F_{ab} murino acoplado às sequências do domínio F_c humano. Isso estende muito (em torno de cinco vezes) a meia-vida plasmática (a maioria das proteínas plasmáticas é degradada muito rapidamente; as imunoglobulinas são uma exceção, e é fácil verificar como anticorpos com meia-vida muito longa fornecem vantagem seletiva ao hospedeiro). A incorporação de sequências F_c humanas também melhora a capacidade do anticorpo em ativar os mecanismos humanos de defesa. Um desenvolvimento adicional (e agora o enfoque preferido) é substituir tanto toda F_c quanto a região F_{ab} com o equivalente humano, com exceção das regiões hipervariáveis, originando uma molécula que, por ser de natureza essencialmente humana, contém os locais de ligação do anticorpo do rato. O anticâncer monoclonal **herceptine (trastuzumabe; Capítulo 56)** é um exemplo desse tipo de anticorpo, e alguns outros são apresentados na [Tabela 59.2](#).

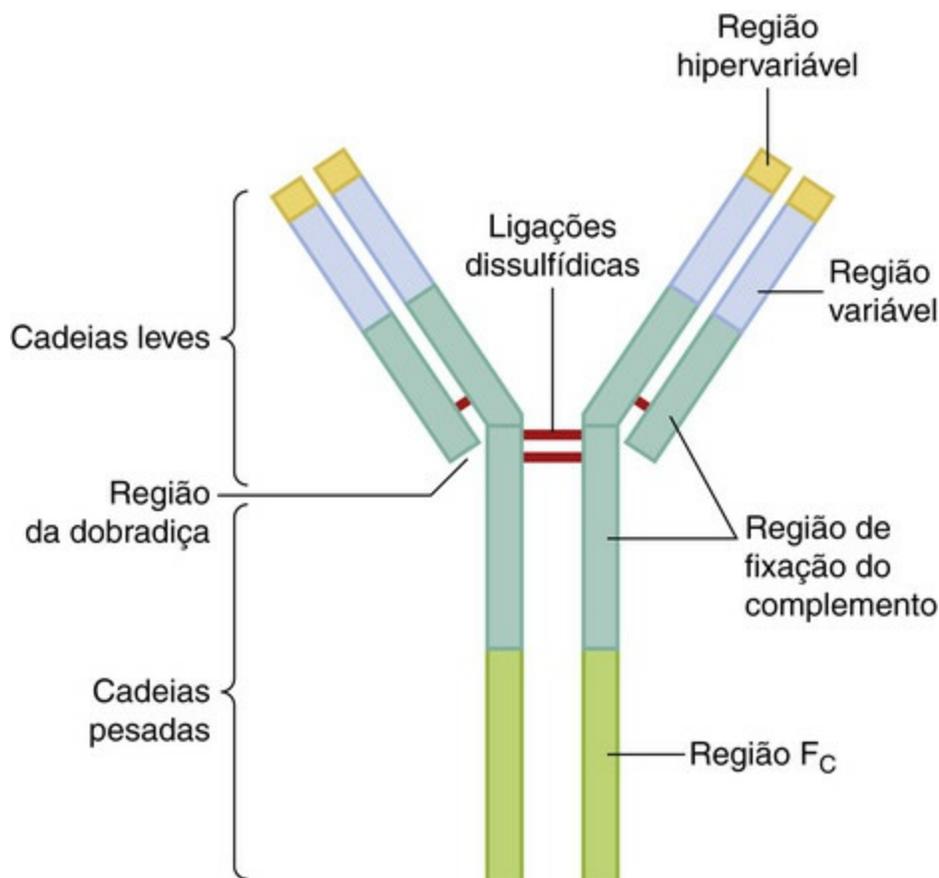


FIG. 59.1 Produção dos anticorpos monoclonais fabricados “quiméricamente” e “humanizados”. A molécula do anticorpo em formato de Y consiste em dois domínios principais: o domínio Fc (constante) e o domínio Fab (de ligação do anticorpo). Na ponta das regiões Fab (nos braços do “Y”) estão as regiões hipervariáveis que, de fato, ligam-se ao antígeno. Os anticorpos quiméricos são produzidos pela substituição da região Fc murina pelo seu equivalente humano, alterando-se e partindo-se o gene. Nos anticorpos humanizados, apenas as regiões hipervariáveis murinas são mantidas; o restante da molécula tem origem humana. (Conforme Walsh, 2004.)

A farmacologia dos fármacos biofarmacêuticos

Atualmente, estamos habituados com o conceito da utilização de proteínas e anticorpos terapêuticos, e muitos dos riscos associados, por exemplo, à terapia anti-TNF são bem compreendidos (Cap. 26). Para a maioria, esses medicamentos não causam a gama de efeitos tóxicos encontrados com moléculas pequenas, discutidas no Capítulo 57; no entanto, ainda existem perigos reais.

▼ Por exemplo, em 2006, no Reino Unido, um teste clínico de um novo anticorpo monoclonal (TGN 1412), desenhado para ativar as células T (Cap. 6) e, portanto, tratar a leucemia linfocítica de células B, mostrou-se completamente inadequado. Todos os seis indivíduos ficaram muito doentes após uma “tempestade de citocinas” e sofreram danos permanentes. Esse acidente promoveu ampla divulgação pela mídia⁵ e, enquanto a investigação colocou a culpa nas reações biológicas “imprevisíveis”, isso levou muitos a pensarem sobre como esses testes deveriam ser conduzidos no futuro (Muller & Brennan, 2009). Reagentes altamente específicos, tais como anticorpos monoclonais destinados ao uso humano, mostram um problema particular, uma vez que eles podem não reagir, de forma cruzada, com as proteínas correspondentes de

outras espécies, contornando assim a detecção nos habituais testes pré-clínicos de segurança realizados em animais.

⁵Uma manchete de jornal destacou: “Nós vimos cobaias humanas explodirem” (citado por [Stobbart et al., 2007](#)).

A farmacologia dos fármacos biofarmacêuticos é complicada, uma vez que eles podem ter múltiplos (ou até mesmo desconhecidos), modos de ação, em parte devido às interações complexas fármaco-receptor, exibindo muitos desses fármacos curvas log dose-resposta não lineares. A eritropoietina, por exemplo, tem uma resposta à dose em formato de sino e, no caso de muitos anticorpos monoclonais, existe uma única dose biológica ótima em vez dos efeitos proporcionais que estamos habituados ao lidar com fármacos de moléculas pequenas. A sua farmacocinética também é diferente. Não podemos contar com conceitos como os do metabolismo de Fase 1 e Fase 2 ([Cap. 9](#)) para prever como serão eliminados. É mais provável que a degradação proteolítica seja a via mais importante para a eliminação.

Embora os fabricantes de genéricos possam copiar os fármacos de moléculas pequenas convencionais, quando esses perdem a patente, o mesmo não pode ser realizado com os fármacos biofarmacêuticos, que podem depender de características únicas de um construtor proprietário específico ou clone. Isso significa que os *biossimilares*, como são conhecidos na gíria da indústria, podem nem sempre apresentar a mesma farmacologia que o original: obviamente, isso representa um grande problema para os reguladores.

Terapia gênica

Apesar da grande esperança e dos esforços intensos da investigação, desde a década de 1980, a realização do potencial da terapia gênica ainda está na sua infância. Aqui nos focamos primeiro sobre os principais problemas e abordagens que foram experimentados, com uma seção final sobre o sucesso limitado alcançado até agora.

Oferta de genes

A transferência do ácido nucleico recombinante para as células-alvo – exemplo especial do problema de “distribuição do fármaco” – é crítica para o sucesso do tratamento com genes. O ácido nucleico deve passar do espaço extracelular, através das membranas plasmática e nuclear, e ser incorporado aos cromossomos. Como o DNA tem carga altamente negativa e os genes únicos têm pesos moleculares em torno de 10^4 vezes maior que o dos fármacos convencionais, o problema é de ordem diferente, a partir do estágio equivalente do desenvolvimento de um fármaco de rotina.

Há várias considerações importantes na escolha de um sistema de oferta, que incluem:

- *Capacidade* do sistema (p. ex., quanto DNA ele pode transportar).
- *Eficiência da transfecção* (capacidade de entrar e ser utilizado pelas células).
- *Tempo de vida* do material transfectado (determinado pelo tempo de vida das células-

alvo).

- *Aspecto da segurança*, de suma importância nos casos dos sistemas virais de distribuição.

Vários estudos foram desenvolvidos ([Tabela 59.3](#)), na tentativa de produzir o sistema ótimo.

Tabela 59.3

Sistemas de oferta para a terapia gênica

Vetor	Vantagens	Desvantagens	Utilização do sistema*
Lipossomos	Livres de vírus, baratos para produzir	Baixa eficiência, às vezes citotóxicos	6%
Cassetes de DNA	Livres de vírus	Baixa eficiência, expressão temporária	18%
Herpes-vírus simples do tipo I	Altamente infectante, expressão permanente	Não se integra com o DNA do hospedeiro, citotóxico, difícil de manipular	3%
Adenovírus	Altamente infectante nos epitélios	Imunogênico e temporário, exige readministração	23%
Vírus associado ao adenovírus	Estável	Baixa capacidade	5%
Retrovírus	Eficiente, permanente	Baixa capacidade, instável, precisa integrar-se ao DNA do hospedeiro, necessita de células em divisão	22%

*A porcentagem aproximada de ensaios que utilizam esse tipo de sistema de entrega.

Conforme [Wolf & Jenkins 2002](#) e com dados de [Wirth et al., 2013](#).

Há duas estratégias principais para a oferta de genes aos pacientes. Usando a *estratégia in vivo*, o vetor que contém o gene terapêutico é injetado no paciente, ou intravenosamente (caso em que alguma forma de órgão ou tecido-alvo é necessária) ou diretamente no tecido-alvo (p. ex., retina). A *estratégia ex vivo* é remover as células do paciente (p. ex., células-tronco da medula ou do sangue circulante, ou mioblastos de biópsia de músculo estriado), tratá-las com o vetor no laboratório e injetar as células geneticamente alteradas de volta no paciente.

O vetor ideal deveria ser *seguro*, altamente *eficiente* (i. e., inserir o gene terapêutico em proporção elevada nas células-alvo) e *seletivo*, de maneira que levaria à expressão da proteína terapêutica nas células-alvo, mas *não* à expressão de outras proteínas virais. Desde que a célula na qual ele é injetado seja ela própria de vida longa, o vetor deveria, idealmente, causar expressão persistente, evitando a necessidade de repetição do tratamento. A última consideração pode ser um problema em alguns tecidos. Na alteração autossômica recessiva *fibrose cística*, por exemplo, o epitélio das vias aéreas funciona mal porque ele não apresenta um transportador de Cl⁻ na membrana, conhecido como *regulador do transporte da fibrose cística* (CFTR, do inglês *cystic fibrosis transport regulator*). As células epiteliais nas vias aéreas estão continuamente morrendo e sendo substituídas, de modo que, mesmo se o gene CFTR fosse transferido estavelmente para o

epitélio, haveria a necessidade periódica de tratamento adicional, a menos que o gene pudesse ser inserido nas células progenitoras (tronco). Problemas semelhantes são antecipados em outras células que se renovam continuamente, como as do epitélio gastrointestinal e da pele.

Vetores virais

▼ Muitas das estratégias atuais de entrega de genes pretendem aproveitar a capacidade dos vírus em subverter a maquinaria de transcrição das células que infectam e a sua habilidade (em alguns casos) para se fundirem com o genoma do hospedeiro. Embora aparentemente simples, continuam a existir importantes problemas práticos com a abordagem do *vetor viral*. Assim como os vírus desenvolveram os meios para invadir as células humanas, os humanos também desenvolveram respostas imunológicas e outras contramedidas de proteção. Embora frustrante em alguns aspectos, isso não se trata apenas de más notícias, do ponto de vista da segurança. Como muitos dos vírus utilizados como vetores são patogênicos, costumam ser modificados de modo que apresentem “replicação defeituosa”, evitando a toxicidade.

Retrovírus

▼ Se introduzidos nas células-tronco, os vetores retrovirais teriam o atrativo de seus efeitos serem persistentes, porque eles são incorporados e replicam-se com o DNA do hospedeiro; assim, o gene “terapêutico” é passado para cada célula-filha durante a divisão. Em contrapartida, os retrovírus inserem-se aleatoriamente nos cromossomos, de modo que podem causar lesões. Ainda, eles poderiam infectar células germinativas e não germinativas e produzir efeitos adversos se administrados *in vivo*. Por isso, os retrovírus são usados principalmente para o tratamento com genes *ex vivo*. O ciclo de vida dos retrovírus que ocorrem naturalmente pode ser explorado para criar vetores úteis para a terapia gênica (Fig. 59.2).

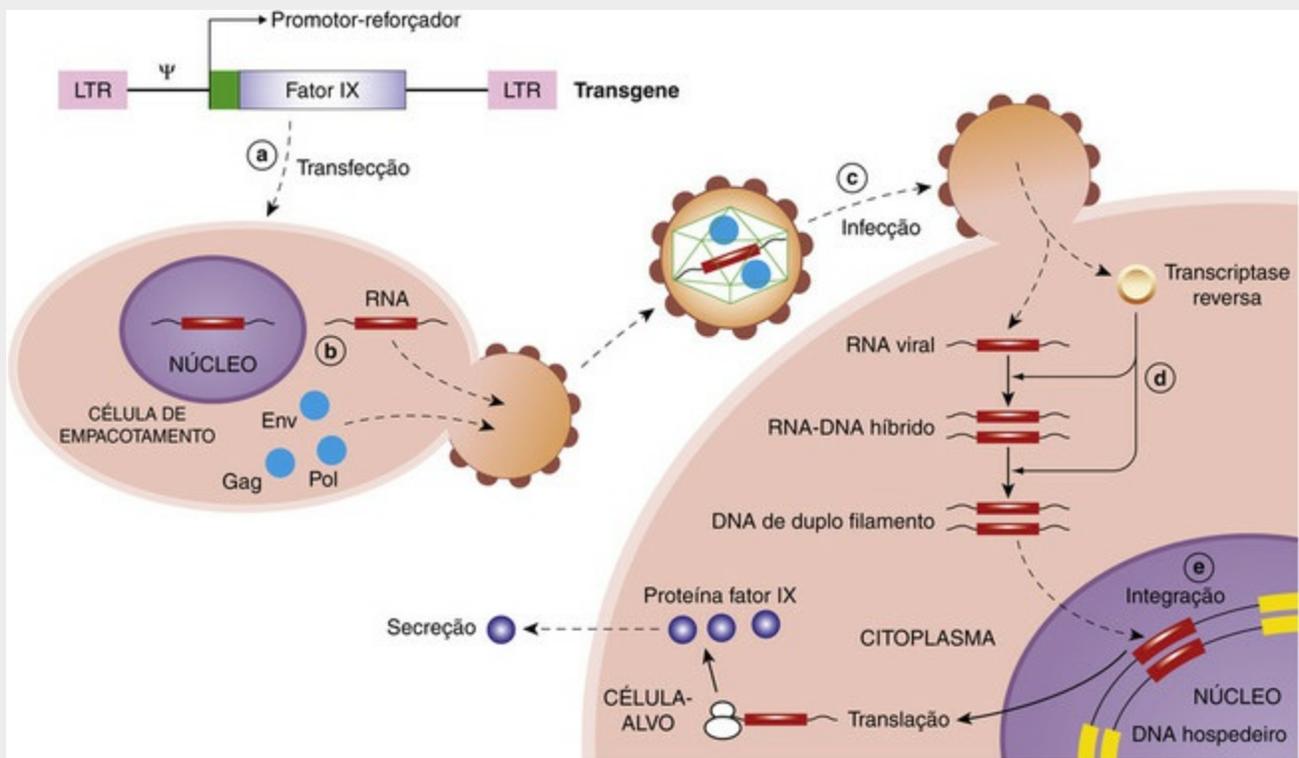


FIG. 59.2 Estratégia para a confecção de vetores retrovirais.

O transgene (o exemplo mostra o gene para o fator IX) em um arcabouço que serve como vetor é introduzido (a) em uma célula de empacotamento, onde ele é integrado a um cromossomo no núcleo e (b) transcrito para a confecção do vetor RNAm, que é empacotado no vetor retroviral e separado da célula de empacotamento. Ele então infecta a célula-alvo (c). A transcriptase reversa, codificada pelo vírus (d), converte o RNA vetor em um RNA-DNA híbrido e, então, em DNA de duplo filamento, que é integrado (e) no genoma da célula-alvo. Então, ele pode ser transcrito e traduzido para fazer a proteína fator IX. “Env”, “Gag” e “Pol” representam componentes do vetor retroviral. (Redesenhado de Verma, I.M., Somia, N., 1997. Gene therapy – promises, problems and prospects. Nature 389, 239–242.)

Muitos vírus são equipados para infectar tipos celulares específicos, embora não necessariamente a célula-alvo de interesse. É possível alterar o envelope retroviral para alterar a especificidade, de maneira que o vetor possa ser administrado de modo sistêmico, mas tenha como alvo apenas a população celular desejada. Um exemplo desse enfoque com *lentivírus* (um tipo de retrovírus) é a substituição do envelope proteico de um vetor não patogênico (p. ex., vírus da leucemia de camundongos) pelo envelope proteico do vírus da estomatite vesicular humana, de modo a usar especificamente como alvos as células epiteliais humanas.

A maioria dos vetores retrovirais é incapaz de penetrar o envelope nuclear; e como a membrana nuclear se dissolve durante a divisão celular, eles infectam apenas as células em divisão, e não as células que não se dividem (como os neurônios adultos).

Adenovírus

▼ Os vetores adenovirais são populares por causa da grande expressão transgênica que pode ser alcançada. Eles transferem genes para o núcleo da célula hospedeira, mas (ao contrário dos retrovírus) não são inseridos no genoma do hospedeiro e, assim, não produzem efeitos que ultrapassem o tempo de vida da célula transfectada. Essa propriedade também evita o risco de alterar a função dos outros genes celulares e o

risco teórico de carcinogenicidade e transfecção de células germinativas. Por causa dessas propriedades favoráveis, os vetores adenovirais têm sido usados para o tratamento com genes *in vivo*. As deleções modificadas no genoma viral o tornam incapaz de se replicar ou causar infecção disseminada no hospedeiro, criando, simultaneamente, espaço no genoma viral para que o transgene terapêutico seja inserido.

Um dos primeiros vetores adenovirais não apresentava uma parte da região de controle de crescimento chamada E_1 , incorporando o transgene desejado. Esse vetor apresentou resultados excelentes, demonstrando a transferência de genes para as linhagens celulares e em modelos animais da doença, tendo, no entanto, sido decepcionante como tratamento para a fibrose cística em ensaios humanos. Baixas doses (administradas por aerossol a pacientes com essa doença) apenas produziram transferência com eficiência muito baixa, ao passo que doses mais elevadas causaram inflamação, resposta imunológica do hospedeiro e expressão gênica de curta duração. Além disso, o tratamento não poderia ser repetido devido aos anticorpos neutralizantes. Isso levou a tentativas recentes para manipular os vetores adenovirais a mutar ou a remover os genes mais fortemente imunogênicos.

Outros vetores virais

▼ Outros vetores virais potenciais em investigação incluem o *vírus associado ao adenovírus*, *herpes-vírus* e versões desabilitadas do *vírus da imunodeficiência humana* (HIV). O vírus associado ao adenovírus associa-se ao DNA do hospedeiro, mas não é ativado, a menos que a célula seja infectada por um adenovírus. Ele é menos imunogênico que os outros vetores, mas mais difícil de ser produzido em massa e não pode ser usado para transportar grandes transgenes. O herpes-vírus não se associa ao DNA do hospedeiro, mas tem longa vida no tecido nervoso (portanto poderia ter aplicação específica no tratamento da doença neurológica). O HIV, ao contrário da maioria dos outros retrovírus, pode infectar células que não se dividem, como os neurônios. É possível remover os genes do HIV que controlam a replicação e substituí-los por outros genes. Por outro lado, pode ser possível transferir para outros retrovírus não patogênicos aqueles genes que possibilitam que o HIV penetre o envelope nuclear.

Vetores não virais

Lipossomos

▼ Os vetores não virais incluem uma variação dos lipossomos (Cap. 8). Os plasmídeos (diâmetro de aproximadamente até 2 μm) são muito grandes para serem empacotados nos lipossomos regulares (diâmetro de 0,025 a 0,1 μm), mas partículas maiores podem ser feitas de lipídeos carregados positivamente (“lipoplexos”), que interagem tanto com as membranas celulares carregadas negativamente quanto com o

DNA, melhorando a oferta no núcleo da célula e a incorporação no cromossomo do hospedeiro. Tais partículas foram usadas para oferecer genes para HLA-B7, interleucina-2 e CFTR. Eles são muito menos eficientes que os vírus e, atualmente, estão sendo feitas tentativas para melhorar isso pela incorporação de várias proteínas sinalizadoras virais (p. ex., proteínas de fusão com a membrana) no seu revestimento externo. A injeção direta desses complexos nos tumores sólidos (p. ex., melanoma, cânceres de mama, rim e cólon) pode, contudo, alcançar concentrações locais elevadas dentro do tumor.

Microesferas

▼ Microesferas biodegradáveis feitas de copolímeros de polianidridos dos ácidos fumárico e sebáico ([Cap. 8](#)) podem ser carregadas com DNA dos plasmídeos. Um plasmídeo com atividade β -galactosidase bacteriana formulado dessa maneira e administrado por via oral a ratos, resultou em absorção sistêmica e expressão da enzima bacteriana no fígado do rato, levantando a possibilidade de tratamento com genes por via oral.

DNA de plasmídeo

▼ De modo surpreendente, o próprio DNA do plasmídeo (“DNA nu”) entra no núcleo de algumas células e é expresso, embora com muito menos eficiência do que quando empacotado em um vetor. Este DNA não transporta o risco da replicação viral e, em geral, não é imunogênico, embora não possa ser direcionado de forma precisa. Há considerável interesse na possibilidade de usar o DNA nu para vacinas, porque até mesmo quantidades muito pequenas de proteína estranha podem estimular a resposta imunológica. Existem várias vantagens teóricas nessa abordagem, numerosos ensaios estão ocorrendo e vários produtos foram licenciados ([Liu, 2011](#)).

Controlando a expressão gênica

Para concretizar o potencial completo da terapia gênica, não é suficiente transferir o gene seletivamente para as células-alvo desejadas e manter a expressão aceitável de seu produto – por mais difícil que sejam esses objetivos. É também essencial que a atividade do gene seja controlada. Historicamente, a percepção da magnitude dessa tarefa desviou a atenção das hemoglobinopatias (que foram os primeiros alvos projetados para a terapia gênica). A correção dessas alterações exige que um equilíbrio apropriado na síntese das cadeias α e β -globinas seja efetivo e, para isso (e para muitas outras aplicações potenciais), é essencial que a expressão do gene seja controlada de modo muito preciso.

▼ Não foi ainda provada a possibilidade de controlar precisamente os transgenes nos receptores humanos; no entanto, há técnicas que podem eventualmente permitir que

alcancemos essa meta. Uma delas depende do uso de um *sistema de expressão induzível*. Essa é uma técnica razoavelmente padrão, em que o gene inserido também inclui um promotor induzido por **doxiciclina**, de modo que a expressão gênica possa ser ativada e desativada pelo tratamento com ou sem a retirada da doxiciclina.

O controle dos genes transfectados é importante também no estabelecimento dos alvos genéticos. Por meio do processamento do gene de interesse com um promotor específico para o tecido, seria possível restringir a expressão do gene para o tecido-alvo. Esse enfoque foi usado no desenho da construção do tratamento com genes para uso no câncer ovariano, cujas células expressam várias proteínas com grande abundância, incluindo o inibidor da proteinase SLP1. Em combinação com o promotor SLP1, plasmídeos que transportam vários genes foram expressos com sucesso e seletivamente nas linhagens celulares do câncer ovariano ([Wolf & Jenkins, 2002](#)).

Questões de segurança e sociais

A terapia gênica tende a provocar profunda inquietação em alguns setores da sociedade – presencie o debate das culturas geneticamente modificadas. Parte dessa reação pode ser atribuída à ignorância ou preconceito; no entanto, trata-se de um problema que pode dificultar a introdução de novos agentes. Colocando essas questões sociais de parte, a técnica levanta uma série de preocupações específicas que geralmente dizem respeito à utilização de vetores virais. Estes, em geral, são selecionados porque são não patogênicos, ou modificados para se tornarem inócuos, mas existe a preocupação de que esses agentes possam ainda adquirir virulência durante o uso. Os retrovírus, que se inserem de forma aleatória no DNA do hospedeiro, poderiam lesar o genoma e interferir nos mecanismos protetores que regulam normalmente o ciclo celular ([Cap. 5](#)); se isso acontecer e eles comprometerem funções celulares essenciais, isso poderia aumentar o risco de malignidade.⁶

Outro problema é que podem ser expressas proteínas virais imunogênicas que desencadeiem resposta inflamatória, o que poderia ser prejudicial em algumas situações (p. ex., nas vias aéreas de pacientes com fibrose cística). A experiência clínica inicial foi confortadora, mas a morte de Jesse Gelsinger, voluntário de 18 anos de idade, em um ensaio clínico de tratamento com genes da doença não fatal *deficiência da ornitina decarboxilase* (que pode ser controlada com dieta e com fármacos), mostrou que as preocupações com a segurança relacionadas com as respostas aos vetores mediadas imunologicamente são muito reais ([Marshall, 1999](#)).

Aplicações terapêuticas

Apesar dos problemas técnicos e questões de segurança, tem havido alguns sucessos encorajadores. A *European Medicines Agency* concedeu a sua primeira licença para um produto de terapia gênica em 2012. O **glibera** é um composto viral adeno-associado que entrega uma cópia correta da lipoproteína lipase aos pacientes que não apresentam essa enzima (uma doença muito rara, causadora de pancreatite grave). A [Tabela 59.4](#) detalha

outros exemplos e a área foi revista exaustivamente por [Wirth et al. \(2013\)](#).

Tabela 59.4

Alguns sucessos da terapia gênica

Doença-alvo	Gene entregue	Vetor	Técnica	Referência
Imunodeficiência severa combinada ligada ao X	Subunidade da cadeia gama do receptor da citocina IL2	Retrovírus leucêmico murino	Transfusão de pacientes com células da medula óssea transfectadas <i>ex vivo</i>	Hacein-Bey-Abina et al., 2010
Amaurose congênita de Leber	Proteína isômero-hidrolase do epitélio pigmentar da retina	Vírus adeno-associados	Injeção sub-retinal	Maguire et al., 2009
Insuficiência cardíaca	ATPase Ca ²⁺	Vírus adeno-associados	Infusão intracoronária	Jessup et al., 2011
Talassemia β	Globina β	Lentivírus	Transfusão de pacientes com células da medula óssea transfectadas <i>ex vivo</i>	Cavezzana-Calvo et al., 2010
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatase	Lentivírus	Transfecção <i>ex vivo</i> de células estaminais hematopoéticas e transfusão para os pacientes	Biffi et al., 2013
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Proteína WAS	Lentivírus	Transfecção <i>ex vivo</i> de células estaminais hematopoéticas e transfusão para os pacientes	Aiuti et al., 2013

Existem mais de 1.800 ensaios de terapia gênica em curso, registrados na internet no *Gene Therapy Review* (www.genetherapyreview.com). Juntamente com outros recursos (Leitura Complementar), isso fornece uma enorme quantidade de informação relevante. Concluimos esta seção com alguns comentários sobre aplicações proeminentes da terapia gênica.



Oferta e expressão dos genes

- A oferta de genes é um dos principais obstáculos para o tratamento prático com genes.
 - Os genes recombinantes são transferidos usando-se um vetor, frequentemente um vírus adequadamente modificado.
 - Existem duas estratégias principais para oferecer genes aos pacientes:
 - Injeção *in vivo* do vetor diretamente no paciente (p. ex., dentro de um tumor maligno)
 - Tratamento *ex vivo* das células do paciente (p. ex., células-tronco da medula ou do sangue circulante), que são, em seguida, reintroduzidas no paciente.
- O vetor ideal deveria ser seguro, eficiente, seletivo e produzir expressão duradoura do gene terapêutico.
- Os vetores virais incluem retrovírus, adenovírus, vírus associado ao adenovírus, herpes-vírus e vírus da imunodeficiência humana (HIV) inabilitado:
 - Os *retrovírus* infectam muitos tipos diferentes de células em divisão e incorporam-

- se de maneira aleatória ao DNA do hospedeiro
- Os *adenovírus* são geneticamente modificados para evitar a replicação e acomodar o transgene terapêutico. Eles transferem genes para o núcleo, mas não para o genoma da célula hospedeira. Os problemas incluem intensa resposta imunológica do hospedeiro, inflamação e expressão de curta duração. O tratamento não pode ser repetido por causa dos anticorpos neutralizadores
 - O vírus *associado ao adenovírus* associa-se ao DNA do hospedeiro e não é imunogênico, mas é difícil de ser produzido em massa e tem pouca capacidade
 - O herpes-vírus não se associa ao DNA do hospedeiro, mas persiste no tecido nervoso e pode ser útil no tratamento da doença neurológica
 - As versões não habilitadas do HIV diferem da maioria dos outros retrovírus, pois elas infectam células que não se dividem, incluindo os neurônios
- Os vetores não virais incluem:
 - Uma variação dos lipossomos, produzida usando-se lipídeos carregados positivamente e chamados de “lipoplexos”
 - Microesferas biodegradáveis, que podem oferecer tratamento com genes ativos oralmente
 - DNA de plasmídeo (“DNA nu”), que pode ser usado como uma vacina.
 - Um sistema de expressão indutível pela tetraciclina, ou técnica similar, pode controlar a atividade do gene terapêutico.

Terapia gênica para câncer

No momento da escrita, a terapia gênica para o câncer e doenças relacionadas compreende quase 70% de todos os ensaios. Várias abordagens terapêuticas (Barar & Omid, 2012) estão sob investigação, incluindo:

- Restaurar as proteínas “protetoras”, tais como o gene supressor de tumor (Cap. 5).
- Inativar a expressão de oncogenes (p. ex., utilizando um vetor retroviral contendo um transcrito de RNA antissenso para o oncogene *K-ras*).
- Entregar um gene para às células malignas, que as tornem sensíveis aos fármacos citotóxicos (p. ex., a timidilato quinase, que ativa o **ganciclovir**) – a chamada abordagem de “gene suicida”.
- Entregar proteínas às células saudáveis do hospedeiro, a fim de protegê-las (p. ex., adição do canal de resistência a múltiplos fármacos às células da medula óssea *ex vivo*, tornando-as, desse modo, resistentes aos fármacos utilizados na quimioterapia).
- Marcar células cancerosas com genes que expressam proteínas que tornam as células malignas mais visíveis ao sistema imunitário (p. ex., para antígenos tais como HLA-B7 ou citocinas, como o fator estimulante de colônias dos macrófagos-granulocíticos e a interleucina-2).



- Há preocupações específicas com a segurança para qualquer tratamento em particular (p. ex., policitemia pela superexpressão da **eritropoetina**) e preocupações gerais adicionais relacionadas; por exemplo, com a natureza dos vetores.
 - Vetores virais:
 - Podem adquirir virulência durante o uso
 - Contêm proteínas virais que podem ser imunogênicas
 - Podem desencadear resposta inflamatória
 - Podem danificar o genoma do hospedeiro e interferir no ciclo celular, provocando malignidade.
- Até o momento, a limitada experiência clínica não demonstrou evidências de problemas incontornáveis.



Terapia gênica para o câncer

- As ideias promissoras incluem:
 - Restaurar as proteínas protetoras, como a p53
 - Inativar oncogenes
 - Oferecer um gene às células malignas que as torne sensíveis aos fármacos
 - Oferecer um gene às células saudáveis do hospedeiro, para protegê-las da quimioterapia
 - Marcar as células cancerosas com genes que as tornem imunogênicas.

Defeitos de gene único

As alterações de gene único (*monogênicas*) foram o ponto óbvio de partida dos ensaios clínicos para o tratamento com genes. E as hemoglobinopatias foram os primeiros alvos projetados, mas as tentativas iniciais (na década de 1980) foram colocadas “em espera” por causa dos problemas (mencionados anteriormente), representados pela necessidade de controlar com precisão a expressão dos genes que codificam as diferentes cadeias polipeptídicas da molécula da hemoglobina. Os pacientes com talassemia (a mais comum das doenças monogênicas) mostram enorme diversidade fenotípica e, daí, sintomas clínicos variáveis, visto que até mesmo nas alterações monogênicas outros genes, bem como fatores ambientais, também são importantes. No entanto, alguns sucessos foram recentemente relatados após a transfecção de células da medula óssea com uma cópia correta do gene da globina β (Tabela 59.4).

Outro alvo inicial foi a fibrose cística, mas o progresso aqui tem sido lento (Prickett & Jain, 2013). No entanto, ocorreram outros sucessos. Por exemplo, a *doença granulomatosa crônica associada ao cromossomo X* foi tratada com sucesso utilizando-se uma técnica com vetor retroviral para entregar uma versão funcional mutada da proteína NADPH oxidase (Ott *et al.*, 2006 e Fig. 59.3); e uma forma de cegueira hereditária, a *amaurose congênita de Leber*, associada a uma mutação em um gene que produz o pigmento da retina, foi reparada por meio de um vetor de vírus associado ao adenovírus que transportava um DNAC codificante para o gene intacto (Maguire *et al.*, 2009).

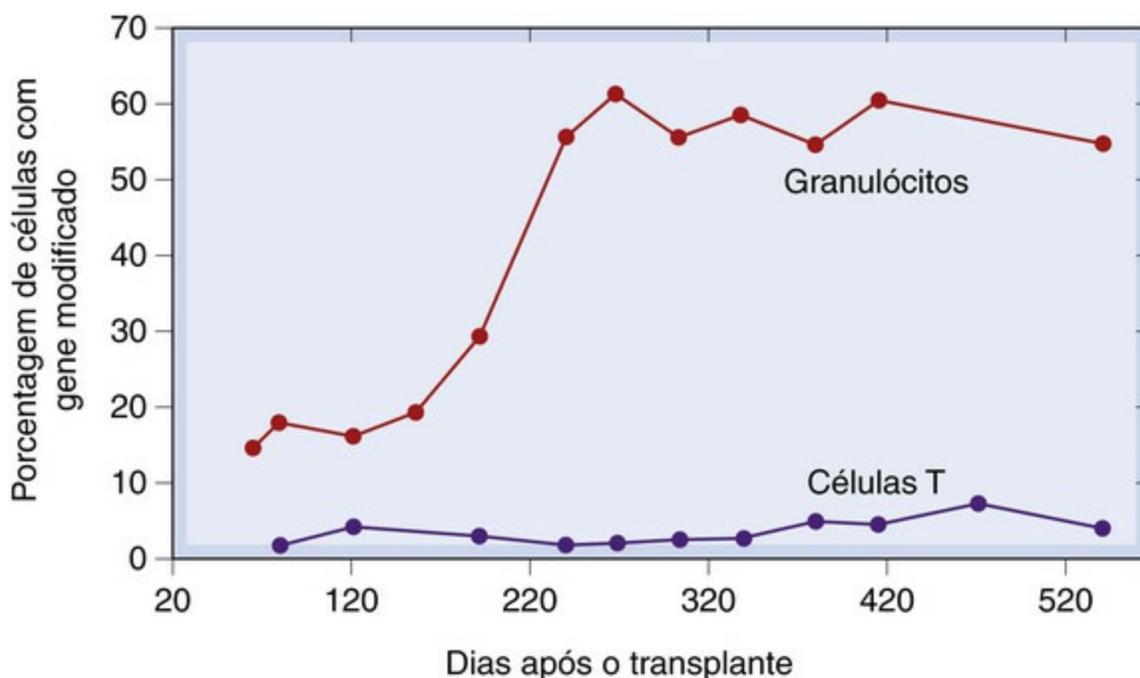


FIG. 59.3 Utilização da terapia gênica para a correção de defeito congênito.

Neste teste clínico, dois pacientes com doença granulomatosa crônica associada ao cromossomo X sofreram transfusão com células sanguíneas periféricas tratadas com GM-CSF que haviam sido geneticamente modificadas com um vetor retroviral que portava o gene $gp91^{phox}$ intacto (“protocolo *in vitro*”). O gráfico mostra que o número de leucócitos periféricos com o gene modificado manteve-se elevado por mais de 1 ano, e isso foi acompanhado por bons níveis de produção de superóxido nessas células – a “cura” clínica. (Dados redesenhados de [Ott et al., 2006.](#))

Terapia gênica e doença infecciosa

Além das vacinas DNA mencionadas anteriormente, há considerável interesse no potencial do tratamento com genes para as infecções pelo HIV. O objetivo é tornar as células estaminais (que se diferenciam em células do sistema imunológico) resistentes ao HIV, antes de amadurecerem. Para uma descrição das estratégias em investigação, ver [Chung et al. \(2013\).](#)

Terapia gênica e doença cardiovascular

Os ensaios de terapia gênica para o tratamento de doenças cardiovasculares são revistos por [Bradshaw e Baker \(2013\).](#) A transferência de um gene vascular é atrativa não somente porque os cardiologistas e os cirurgiões vasculares realizam rotineiramente estudos invasivos que oferecem a oportunidade de administrar vetores do tratamento com genes *ex vivo* (p. ex., em um vaso sanguíneo que tenha sido removido para ser usado como autoenxerto), ou localmente *in vivo* (p. ex., por injeção através de um cateter diretamente em uma artéria coronária ou femoral com doença; ver [Tabela 59.4.](#)) A natureza de muitas alterações vasculares, como a reestenose pós-angioplastia (correção de estreitamento arterial usando um balão, que pode ser inflado através de um cateter), é tal, que a expressão de gene transitório pode ser tudo o que se precisa terapeuticamente. As abordagens sobre a extensão da desobstrução do enxerto venoso pela terapia gênica têm sido revisadas por [Chandieval et al. \(2005\).](#) Essa é uma área promissora; para revisão do

tratamento com genes angiogênicos, ver [Hammond & McKirnan \(2001\)](#) e consultar [Ghosh et al. \(2008\)](#) para mais detalhes sobre doença vascular periférica.

Abordagem com oligonucleotídeos

Até então, temos amplamente considerado a adição de genes inteiros, mas há outras estratégias terapêuticas relacionadas, com base nos ácidos nucleicos. Outra técnica é o uso de *oligonucleotídeos antissenso*. Estes são oligonucleotídeos curtos (15 a 25 mer), complementares à parte do gene ou do produto com genes que se deseja inibir. Esses fragmentos de material genético podem ser desenhados para suprimir a expressão de um gene prejudicial ou pela formação de uma tríade (hélice com três filamentos), com um componente regulador do DNA cromossômico, ou formando um complexo com uma região do RNAm. Os oligonucleotídeos podem cruzar as membranas plasmática e nuclear por endocitose, bem como por difusão direta, apesar do tamanho e da carga molecular. Contudo, há número abundante de enzimas que clivam o DNA estranho no plasma e no citoplasma celular; assim, foram desenvolvidos análogos *metilfosforados* e *fosfotiouratos* resistentes às enzimas. O oligômero precisa ter comprimento de pelo menos 15 bases para conferir especificidade e ligação firme.

Depois da administração parenteral, tais oligômeros distribuem-se amplamente (embora não para o SNC) e trabalham, em parte, interferindo na transcrição do RNAm e, em parte, pela estimulação de sua inativação pela ribonuclease H, que cliva o RNAm ligado. O mipomerseno, um análogo fosfotiourato que suprime a expressão da apolipoproteína B, utilizado no tratamento de uma forma rara de hipercolesterolemia, é a primeira terapêutica antissenso a ser licenciada, registrada nos EUA em 2013. Essa estratégia está sendo usada em estudos clínicos nos pacientes portadores de doença viral (incluindo infecção pelo HIV) e malignidade (incluindo o uso do tratamento com *Bcl-2* antissenso, administrado subcutaneamente em pacientes com linfoma não Hodgkin).

Um mecanismo relacionado ([Castanatto & Rossi, 2009](#)), que fornece silenciamento gênico mais efetivo que os oligonucleotídeos antissenso, é a utilização de *pequenos RNAs de interferência* (siRNA),⁷ pelos quais pequenas moléculas de RNA de fita dupla recrutam um complexo enzimático, conhecido como *RISC*, que seletivamente degrada o RNAm correspondente produzido pela célula, bloqueando, assim, sua expressão. Os testes clínicos de siRNAs terapêuticos estão em andamento.

Referências e leitura complementar

Revisões gerais sobre biofármacos, terapia gênica e seus instrumentos

A Scientific American publicou um número dedicado à terapia genética em junho de 1997. Trata-se de uma excelente introdução que inclui artigos de T. Friedmann (sobre “a superação dos obstáculos à terapia genética”), de P. L. Felgner (sobre as estratégias não virais para a terapia genética), de R. M. Blaese (sobre a terapia genética do câncer) e de D. Y. Ho e R. M. Sapolsky (sobre a terapia genética para as alterações do sistema nervoso)

Brink, M. F., Bishop, M. D., Pieper, F. R. Developing efficient strategies for the generation of transgenic cattle which

produce biopharmaceuticals in milk. *Theriogenology*. 2000; 53:139–148. (Um pouco especializado, uma vez que enfoca principalmente a criação de gado transgênico, mas interessante apesar de tudo)

Castanatto, D., Rossi, J. J. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature*. 2009; 457:426–433. (Revisão útil sobre o mecanismo, estado atual e aplicações em potencial dos RNAi como meio de controlar a expressão gênica)

Gutmacher, A. E., Collins, F. S. Genomic medicine: a primer. *N. Engl. J. Med.*. 2002; 347:1512–1520. (O primeiro de uma série sobre medicina genômica.)

Kwon, K. C., Verma, D., Singh, N. D., Herzog, R., Daniell, H. Oral delivery of human biopharmaceuticals, autoantigens and vaccine antigens bioencapsulated in plant cells. *Adv. Drug Deliv. Rev.*. 2013; 65:782–799. (O título é autoexplicativo)

Liu, M. A. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. *Immunol. Rev.*. 2011; 239:62–84.

Melnik, S., Stoger, E. Green factories for biopharmaceuticals. *Curr. Med. Chem.*. 2013; 20:1038–1046. (Outro artigo sobre a utilização de plantas para produzir produtos biológicos)

Verma, I. M., Somia, N. Gene therapy – promises, problems and prospects. *Nature*. 1997; 389:239–242. (Os autores, do Salk Institute, descrevem o fundamento do transporte de material genético corretivo para dentro das células, com o objetivo de mitigar uma doença, os obstáculos práticos enfrentados e as esperanças de que sistemas de liberação mais aperfeiçoados sejam capazes de superá-los)

Walsh, G. Second-generation biopharmaceuticals. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*. 2004; 58:185–196. (Excelente resumo de proteínas e anticorpos terapêuticos; algumas tabelas e figuras boas)

Wirth, T., Parker, N., Yla-Herttuala, S. History of gene therapy. *Gene*. 2013; 525:162–169. (Uma excelente revisão da área desde o seu início. Altamente recomendado)

Problemas

Check, E. A tragic setback. *Nature*. 2002; 420:116–118. (Relato que descreve os esforços para explicar o mecanismo subjacente a uma condição semelhante à leucemia que surgiu em uma criança previamente curada de SCID por meio da terapia genética)

Marshall, E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. *Science*. 1999; 286:2244–2245. (Trata do trágico “Caso Gelsinger”)

Muller, P. Y., Brennan, F. R. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. *Clin. Pharmacol. Ther.*. 2009; 85:247–258. (Uma avaliação sóbria, e muitas vezes técnica, dos procedimentos de segurança necessários para o “primeiro teste em humanos” de monoclonais terapêuticos. Escrito em decorrência do caso de TGN 1412)

Stobart, L., Murtagh, M. J., Rapley, T., et al. We saw human guinea pigs explode. *BMJ*. 2007; 334:566–567. (Análise da cobertura da mídia sobre o teste clínico citado)

Woods, N. B., Bottero, V., Schmidt, M., von Kalle, C., Verma, I. M. Gene therapy: therapeutic gene causing lymphoma. *Nature*. 2006; 440:1123.

Usos terapêuticos

Aiuti, A., Biasco, L., Scaramuzza, S., et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott–Aldrich syndrome. *Science*. 341(6148), 2013. [1233151. PubMed PMID: 23845947]. (Tabela 59.4)

Barar, J., Omid, Y. Translational approaches towards cancer gene therapy: hurdles and hopes. *BioImpacts*. 2012; 2:127–

- Biffi, A., Montini, E., Lorioli, L., et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 341(6148), 2013. [1233158. PubMed PMID: 23845948]. (Tabela 59.4)
- Bradshaw, A. C., Baker, A. H. Gene therapy for cardiovascular disease: perspectives and potential. *Vasc. Pharm.* 2013; 58:174–181.
- Cavazzana-Calvo, M., Payen, E., Negre, O., et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. *Nature* 2010; 467:318–322 (Tabela 59.4)
- Chandiwal, A., Balasubramanian, V., Baldwin, Z. K., Conte, M. S., Schwartz, L. B. Gene therapy for the extension of vein graft patency: a review. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2005; 39:1–14.
- Chung, J., DiGiusto, D. L., Rossi, J. J. Combinatorial RNA-based gene therapy for the treatment of HIV/AIDS. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013; 13(3):437–445. (Revisão da abordagem da terapêutica gênica profilática no HIV)
- Ghosh, R., Walsh, S. R., Tang, T. Y., Noorani, A., Hayes, P. D. Gene therapy as a novel therapeutic option in the treatment of peripheral vascular disease: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62:1383–1390.
- Hacein-Bey-Abina, S., Hauer, J., Lim, A., et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363:355–364. (Tabela 59.4)
- Hammond, H. K., McKirnan, M. D. Angiogenic gene therapy for heart disease: a review of animal studies and clinical trials. *Cardiovasc. Res.* 2001; 49:561–567. (Revisão ampla que abrange estudos realizados com humanos e animais sobre a terapia genética da isquemia do miocárdio)
- Jessup, M., Greenberg, B., Mancini, D., et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2011; 124:304–313. (Tabela 59.4)
- Maguire, A. M., High, K. A., Auricchio, A., et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009; 374:1597–1605. (Teste clínico da terapia gênica para corrigir cegueira congênita. Ver Tabela 59.4)
- Nathwani, A. C., Davidoff, A. M., Linch, D. C. A review of gene therapy for haematological disorders. *Br. J. Haematol.* 2005; 128:3–17. (O título é autoexplicativo; de fácil leitura e abrangente)
- Ott, M. G., Schmidt, M., Schwarzwaelder, K., et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat. Med.* 2006; 12:401–409. (Teste clínico da terapia gênica para corrigir a disfunção neutrofílica congênita)
- Prickett, M., Jain, M. Gene therapy in cystic fibrosis. *Transl. Res.* 2013; 161:255–264. (A fibrose cística foi uma das primeiras doenças monogênicas identificadas como candidata à terapia gênica. Essa revisão explica o modo e o porquê de não ter funcionado como era esperado)
- Wolf, J. K., Jenkins, A. D. Gene therapy for ovarian cancer (review). *Int. J. Oncol.* 2002; 21:461–468. (Excelente revisão e introdução geral à terapia genética)

Recursos úteis na web

<www.genetherapy.net> (Gene Therapy Net – uma fantástica fonte tanto para pacientes quanto para profissionais. É uma

fonte verdadeira e clara de informações e atualizações em todos os aspectos da terapia gênica. Até anuncia procurando voluntários e dispõe de uma seção de "trabalho" caso esteja interessado! Apresenta links para outros sites relacionados)

²Biofármacos compreendem atualmente cerca de 40% dos novos fármacos aprovados.

³Denominado de acordo com August Weismann (1834-1914), que formulou o conceito de que a herança utilize apenas células germinativas, e não somáticas.

⁴Em 1984, eles ganharam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina por este trabalho.

⁶Esse risco é mais que uma possibilidade teórica; várias crianças tratadas com um vetor de retrovírus para *imunodeficiência severa combinada* (IDSC) desenvolveram sintomas de leucemia (Woods *et al.*, 2006). O vetor retroviral demonstrou induzir mutações em um gene chamado *LMO-2*, as quais estão associadas a cânceres infantis.

⁷Cientistas em plantas descobriram (para sua surpresa), que a introdução de RNA que codificava enzima produtora de coloração em petúnias fez com que as flores diminuíssem, em invés de mais coloridas. Assim, os siRNAs surgiram como mecanismo fisiológico importante para o controle da expressão gênica, possibilitando o Prêmio Nobel de 2006 a Mello e Fire.

Descoberta e desenvolvimento dos fármacos

Considerações gerais

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica nas proximidades do fim do século XIX, a descoberta de um fármaco tornou-se um processo altamente focalizado e gerenciado. A descoberta de novos fármacos deixou de ser realizada por pesquisadores e passou a ser feita por cientistas contratados com esse propósito. A maior parte da terapêutica e da farmacologia moderna baseia-se em fármacos provenientes de laboratórios das companhias farmacêuticas, sem que a prática da terapêutica ou a ciência da farmacologia fossem mais que um pálido fragmento do que se tornaram.

Neste capítulo, descrevemos o desenvolvimento dos principais estágios do processo, especificamente (i) a fase do descobrimento, ou seja, a identificação de um novo composto químico como agente terapêutico potencial; e (ii) a fase de desenvolvimento, durante a qual o composto é testado quanto a segurança e eficácia em uma ou mais situações clínicas e com relação às formulações e às dosagens adequadas. O objetivo é obter o registro por uma ou mais autoridades reguladoras, permitindo que o fármaco seja comercializado legalmente como medicamento para uso humano.

Nossa apresentação é necessariamente curta e superficial, sendo possível encontrar mais detalhes em outras fontes ([Hill & Rang, 2013](#)).

Os estágios de um projeto

A [Figura 60.1](#) mostra, de maneira idealizada, os estágios de um projeto “típico” com o objetivo de produzir um fármaco comercializável que atenda a uma necessidade médica em particular (p. ex., retardar a evolução da doença de Parkinson, da insuficiência cardíaca ou para tratar infecções resistentes aos fármacos).

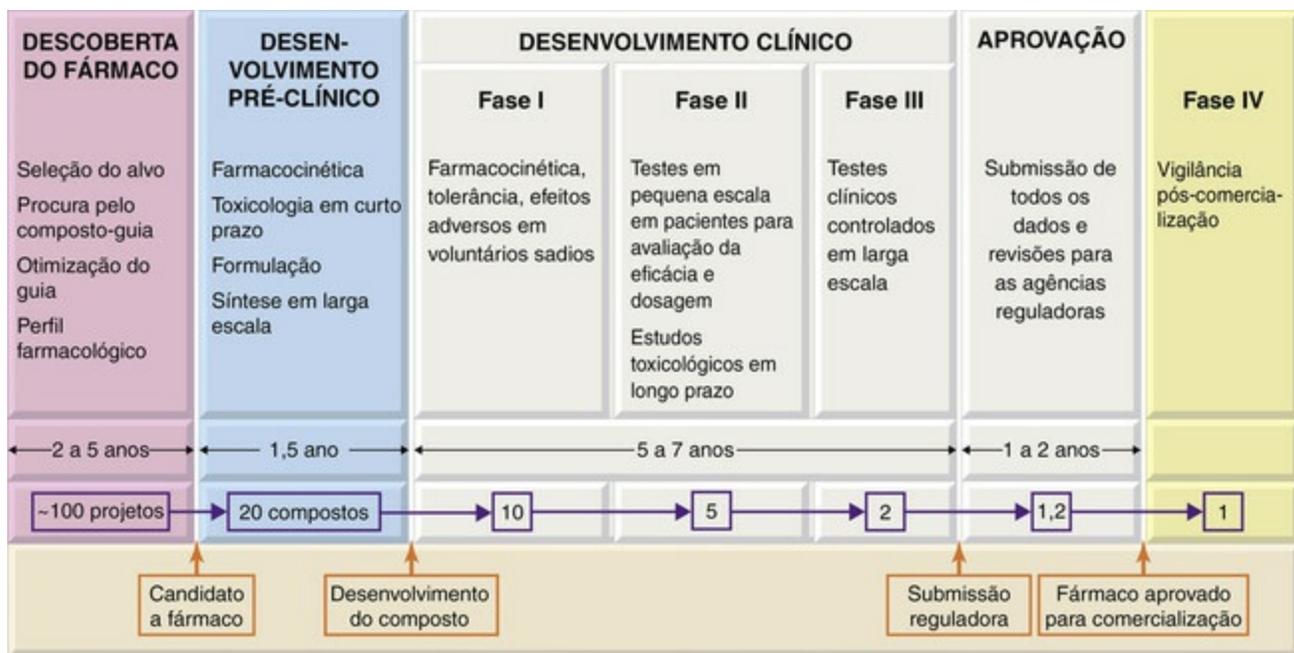


FIG. 60.1 Estágios do desenvolvimento de um novo fármaco “típico”, ou seja, um composto sintético desenvolvido para uso sistêmico.

Apenas as principais atividades executadas em cada estágio são mostradas e os detalhes variam muito com o tipo de fármaco que está sendo desenvolvido.

De maneira ampla, o processo pode ser dividido em três componentes principais:

1. *Descoberta do fármaco*, durante a qual as moléculas candidatas são escolhidas com base nas suas propriedades farmacológicas.
2. *Desenvolvimento pré-clínico*, durante o qual é realizada ampla variação de estudos não humanos (p. ex., teste de toxicidade, análise farmacocinética e formulação).
3. *Desenvolvimento clínico*, durante o qual o composto selecionado é testado em relação à sua eficácia, aos efeitos adversos e perigos potenciais em voluntários e pacientes.

Essas fases não seguem necessariamente essa sucessão estrita, como indicado na [Figura 60.1](#), mas elas geralmente se superpõem.

A fase da descoberta do fármaco

Depois de estabelecida a tarefa de planejar o projeto para descobrir um novo fármaco para tratamento (p. ex., da doença de Parkinson), por onde começar? Presumindo que estejamos procurando por um novo fármaco, em vez de desenvolver uma versão “*eu também*” levemente melhorada de um fármaco já em uso,¹ é necessário, primeiramente, escolher um novo alvo molecular.

Seleção do alvo

Como discutido no [Capítulo 2](#), atualmente os alvos dos fármacos são, com poucas exceções, proteínas funcionais (p. ex., receptores, enzimas, proteínas transportadoras). Embora, no passado, os programas de descoberta de fármacos frequentemente tivessem base, com sucesso, na medida de complexa resposta *in vivo* (tal como evitar convulsões induzidas experimentalmente, diminuir o açúcar sanguíneo ou suprimir a resposta inflamatória, sem necessidade de identificação prévia de alvo para o fármaco),

atualmente é raro, de modo que o primeiro passo é a identificação do alvo. Isso frequentemente deriva da inteligência biológica. Sabe-se, por exemplo, que a inibição da enzima conversora da angiotensina diminui a pressão pela supressão da formação de angiotensina II; assim, fez sentido procurar antagonistas do receptor vascular da angiotensina II – daí o sucesso da série “sartana” dos fármacos anti-hipertensivos (Cap. 22). De modo semelhante, o conhecimento de que o câncer de mama é frequentemente sensível ao estrógeno levou ao desenvolvimento dos inibidores da aromatase, como o **anastrozol**, que evita a síntese de estrógeno. Os fármacos terapêuticos em uso em 2005 destinavam-se a 266 alvos humanos distintos (Overington *et al.*, 2006), mas existem muitas proteínas que parecem desempenhar um papel na doença, para a qual ainda não dispomos de fármaco cognato, e muitas dessas representam potenciais pontos de partida para descoberta de fármacos. As estimativas variam de algumas centenas a vários milhares de alvos potenciais que ainda podem ser explorados terapêuticamente (Betz, 2005). A seleção de alvos *atingíveis* e *válidos* é o grande desafio.

A sabedoria biológica convencional, com base em rico fundo de conhecimento sobre os mecanismos da doença e as vias de sinalização química, juntamente com a informação genômica, é a base sobre a qual novos alvos são constantemente escolhidos. A genética vai desempenhar papel cada vez maior na revelação de novas proteínas envolvidas na sinalização química e de novos genes envolvidos nas doenças. O pouco espaço impossibilita aqui a discussão sobre esta área que se inicia; os leitores interessados devem recorrer a relatos mais detalhados (Lindsay, 2003; Kramer & Cohen, 2004; Semizarov & Blomme, 2008; Hill & Rang, 2013).

De modo geral, é evidente que, em futuro previsível, há amplo escopo biológico (em termos de novos alvos para os fármacos) para a inovação terapêutica. O que limita a inovação não é a biologia ou a farmacologia primária, mas outros fatores, tais como: a emergência de efeitos adversos não previstos durante os testes clínicos, o custo e a complexidade da descoberta de fármacos, o desenvolvimento de relações com a economia dos cuidados de saúde e o aumento dos obstáculos regulatórios.

Procura pelo composto-guia

Após decidir sobre o alvo bioquímico e avaliar a viabilidade do projeto, o próximo passo é encontrar os *compostos-guias*. O estudo inicial envolve a clonagem da proteína-alvo – em geral, a forma humana, visto que a variação da sequência entre as espécies está frequentemente associada a diferenças farmacológicas, sendo essencial que se otimize para a atividade nos seres humanos. Um sistema de ensaio tem que ser desenvolvido possibilitando que a atividade funcional da proteína-alvo seja mensurada. Isso poderia ser um ensaio enzimático livre de células, um ensaio de ligação com base na membrana ou um ensaio de resposta celular. Ele deve ser confeccionado para funcionar automaticamente, se possível com leitura óptica (p. ex., fluorescência ou absorção óptica), e em formato de placa com múltiplos poços por razões de velocidade e economia. Instalações para o ensaio com controle robótico, capazes de testar dezenas de milhares de compostos por dia em vários ensaios paralelos, são agora lugar-comum na indústria farmacêutica e tornaram-se padrão para o início da maioria dos projetos que visam ao

descobrimto de fármacos. Para detalhes de como a tecnologia está se desenvolvendo, consulte Hüser (2006).

Para manter esses monstros famintos funcionando, é necessária uma biblioteca muito grande de compostos. As grandes companhias geralmente mantêm coleção crescente de um milhão ou mais de compostos sintéticos, que serão rotineiramente analisados sempre que um novo ensaio for iniciado. Enquanto, no passado, os compostos eram geralmente sintetizados e purificados um a um, demorando muitas vezes 1 semana ou mais para cada composto, o uso da química combinatória torna possível a produção simultânea de grandes famílias de compostos relacionados. Ao juntar a química de alta velocidade aos sistemas de ensaio de alto porte, o tempo necessário durante a fase inicial para encontrar o composto-guia dos projetos foi reduzido, na maioria dos casos, para alguns meses, o que, no passado, muitas vezes demorava vários anos. Cada vez mais é utilizada a cristalografia de raios X e outras técnicas para proporcionar conhecimento da estrutura tridimensional da proteína-alvo, bem como modelação molecular computacional para gerar possíveis estruturas-guias na biblioteca de compostos, de modo a reduzir o número de substâncias a pesquisar. Refinada desse modo, a pesquisa é frequentemente bem-sucedida em identificar compostos-guias que apresentam a atividade farmacológica apropriada e são passíveis de modificação química adicional.

Muitas vezes, os “acertos” detectados na avaliação inicial vêm a ser moléculas que apresentam características adversas em um fármaco, tais como peso molecular muito elevado, polaridade excessiva ou a presença de grupamentos conhecidos por estarem associados à toxicidade. A “pré-avaliação” computadorizada das bibliotecas de compostos é frequentemente usada para eliminar esses compostos.

Os acertos identificados na análise inicial são usados como base para preparar grupos de homólogos com a química combinatória para estabelecer as características estruturais críticas em relação à ligação seletiva com o alvo. Vários ciclos repetitivos de síntese e de análise costumam ser necessários para identificar um ou mais compostos-guias para o próximo estágio.

Produtos naturais como compostos-guias

Historicamente, produtos naturais, derivados principalmente de fungos e de plantas, comprovaram ser fonte frutífera de novos agentes terapêuticos, particularmente no campo dos fármacos anti-infecciosos, anticancerígenos e imunossupressores. Exemplos familiares incluem a **penicilina**, a **estreptomicina** e muitos outros antibióticos; alcaloides da vinca; **paclitaxel**; **ciclosporina**; **sirolimo (rapamicina)**. Essas substâncias servem presumivelmente como função protetora específica, tendo evoluído a ponto de reconhecerem com grande precisão as moléculas-alvo vulneráveis em organismos inimigos ou competidores. A superfície desse recurso foi apenas arranhada, e muitas companhias estão ativamente engajadas em gerar e testar bibliotecas de produtos naturais com o propósito de encontrar guias. Os fungos e outros microrganismos são particularmente apropriados para isso, porque são ubíquos, altamente diversificados e fáceis de coletar e cultivar em laboratório. Os compostos obtidos das plantas, dos animais ou dos organismos marinhos são muito mais trabalhosos para se produzir

comercialmente. A principal dificuldade dos produtos naturais para serem compostos-guias é que eles são, frequentemente, moléculas complexas difíceis de sintetizar ou de modificar pela química sintética convencional, de modo que a otimização do guia pode ser difícil e a produção comercial, muito dispendiosa.

Otimização do guia

Os compostos-guias encontrados por análise aleatória são a base para o próximo estágio — a otimização do guia—, no qual o objetivo é (em geral) aumentar a potência do composto no seu alvo e otimizá-lo com relação a outras características, tais como a seletividade e as propriedades farmacocinéticas. Nessa fase, os testes aplicados incluem ampla faixa de ensaios em diferentes sistemas de teste, abrangendo estudos para medir a atividade e o tempo de atividade dos compostos *in vivo* (se possível, em modelos animais simulando os aspectos da situação clínica, ver [Cap. 7](#)) e observando os efeitos adversos nos animais, evidências de genotoxicidade e, em geral, a possibilidade de absorção oral. O objetivo da fase da otimização do guia é identificar um ou mais *fármacos candidatos* adequados para desenvolvimento adicional.

Como mostrado na [Figura 60.1](#), apenas um em cada quatro projetos é bem-sucedido na produção de um fármaco candidato, e isso pode levar até 5 anos. O problema mais comum ocorre quando a otimização do guia se mostra impossível; apesar da química engenhosa e trabalhosa, os compostos-guias, como adolescentes antissociais, recusam-se a abandonar os maus hábitos. Em outros casos, embora produzam os efeitos desejados na molécula-alvo e não apresentem outros defeitos óbvios, eles não produzem os efeitos esperados nos modelos animais da doença, implicando que o alvo não seja provavelmente bom. A minoria virtuosa prossegue para a próxima fase: o desenvolvimento pré-clínico.

Desenvolvimento pré-clínico

O objetivo do desenvolvimento pré-clínico é satisfazer todas as exigências experimentais antes que um novo composto seja considerado pronto para ser testado pela primeira vez em seres humanos. O trabalho enquadra-se em quatro categorias principais.

1. Testes farmacológicos para analisar se o fármaco não produz quaisquer efeitos agudos obviamente perigosos, tais como constrição brônquica, disritmias cardíacas, alterações da pressão sanguínea e ataxia. Isso é denominado *farmacologia de segurança*.
2. Testes toxicológicos preliminares para eliminar a genotoxicidade e determinar a dose não tóxica máxima do fármaco (em geral, administrado diariamente, por 28 dias, e testado em duas espécies). Assim como na análise usual para perda de peso e outras alterações grosseiras, os animais assim tratados são também examinados minuciosamente *post-mortem* no final da experiência, com o intuito de procurar evidências histológicas e bioquímicas de lesão tecidual ([Cap. 57](#)).
3. Testes farmacocinéticos, incluindo estudos sobre absorção, metabolismo, distribuição e eliminação (estudos ADME) nas espécies animais de laboratório

utilizadas para teste toxicológico, bem como para relacionar os efeitos farmacológicos e toxicológicos à concentração plasmática e exposição ao fármaco.

4. Desenvolvimento químico e farmacêutico para analisar a viabilidade da síntese e da purificação em larga escala, avaliar a estabilidade do composto em várias situações e desenvolver a formulação adequada para os estudos clínicos.

Muito do trabalho do desenvolvimento pré-clínico, especialmente o que se relaciona com os assuntos de segurança, é realizado com um código operacional formal, conhecido com *Boa Prática Laboratorial* (GLP; do inglês, *Good Laboratory Practice*), que cobre aspectos como procedimentos de manutenção dos registros, análise de dados, calibração dos instrumentos e treinamento do pessoal. O objetivo do GLP é eliminar o erro humano tanto quanto possível e assegurar a confiabilidade dos dados submetidos às autoridades reguladoras; os laboratórios são regularmente monitorados para se observar sua adesão aos padrões GLP. A disciplina estrita ao se trabalhar com este código é geralmente inadequada à pesquisa criativa necessária nos estágios precoces da descoberta de um fármaco; assim, os padrões GLP não são adotados até que os projetos avancem além da fase de descoberta.

Aproximadamente metade dos compostos identificados como candidatos a fármacos falha durante a fase de desenvolvimento pré-clínico; para os restantes, é preparado um relatório detalhado (a “brochura do investigador”) para submissão, segundo protocolos específicos de estudo, às entidades reguladoras, tais como a European Medicines Evaluation Agency, ou, nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration, cuja permissão é necessária para se prosseguir com os estudos em seres humanos. Esta não é obtida com facilidade, e a autoridade reguladora pode recusar a permissão ou exigir que se realize algum trabalho adicional antes de conceder a aprovação.

O trabalho de desenvolvimento não clínico continua por todo o período dos ensaios clínicos, quando muito mais dados têm de ser gerados, particularmente em relação à toxicidade de longo prazo e reprodutiva nos animais. A falha de um composto neste estágio é muito dispendiosa, e realizam-se esforços consideráveis, com o intuito de eliminar os compostos potencialmente tóxicos, muito mais precocemente no processo de descoberta do fármaco pelo uso dos métodos *in vitro* ou até mesmo *in silico*.

Desenvolvimento clínico

O desenvolvimento clínico procede por meio de quatro fases sobrepostas distintas de ensaios clínicos (Cap. 7). Para informação detalhada, ver [Friedman et al. \(2010\)](#).

- *Estudos de fase I* são realizados em um grupo pequeno de voluntários (em geral, 20 a 80), frequentemente em jovens saudáveis do sexo masculino, mas por vezes em pacientes; o seu objetivo é procurar por sinais de quaisquer potenciais *efeitos perigosos*; por exemplo, na função cardiovascular,² respiratória, hepática ou renal; *tolerância* (o fármaco produz algum sintoma desagradável; por exemplo, cefaleia, náuseas e sonolência?) e *propriedades farmacocinéticas* (o fármaco é bem absorvido? A absorção é afetada pelos alimentos? Qual a curva de concentração plasmática? Existe evidência de acumulação ou de cinética não linear?). Os estudos de fase I podem ainda testar

efeitos farmacodinâmicos em voluntários, por vezes chamados de estudos “prova de conceito” (p. ex., um novo composto analgésico bloqueia a dor induzida de forma experimental em humanos? Como o efeito varia com a dose?).

- *Estudos de fase II* são realizados em um grupo de pacientes (em geral 100 a 300), sendo desenhados para determinar os efeitos farmacodinâmicos nos participantes e, se tal for confirmado, para estabelecer o regime de dose a ser utilizado nos estudos definitivos de fase III. Muitas vezes, tais estudos vão abranger distúrbios clínicos distintos (p. ex., depressão, estados de ansiedade e fobias) para identificar as possíveis indicações terapêuticas para o novo composto e a dose necessária. Quando novos alvos terapêuticos estão sendo estudados, apenas após completar esta fase II de ensaios é que a equipe descobre se a sua hipótese inicial estava ou não correta, sendo que a falta do efeito esperado é uma razão frequente de insucesso.
- Os *estudos de fase III* são os ensaios clínicos definitivos, aleatórios e duplos-cegos, realizados comumente como ensaios multicêntricos em milhares de pacientes, visando à comparação do novo fármaco com os comumente usados alternativamente. Esses estudos são extremamente dispendiosos, difíceis de organizar, e costumam levar anos para se completarem, particularmente se o tratamento tiver como objetivo retardar a progressão de doença crônica. Não é incomum que um fármaco aparentemente muito efetivo nos grupos limitados de pacientes, testado na fase II, pareça bem menos impressionante sob as condições mais rigorosas dos ensaios clínicos de fase III.

▼ A condução do processo deve estar de acordo com um código conhecido como a Boa Prática Clínica, que cobre cada detalhe do grupo de pacientes, dos métodos de coleta de dados, do registro da informação, da análise estatística e da documentação.³

Cada vez mais tem sido necessária a inclusão de *análise farmacoeconômica* nos estudos de fase III (Cap. 1), de modo que sejam analisados não somente os benefícios clínicos, mas também econômicos do novo tratamento.

No final da fase III, o fármaco será submetido à autoridade reguladora relevante para o licenciamento. O relatório exigido para isso é uma compilação maciça e detalhada dos dados pré-clínicos e clínicos. A avaliação pela autoridade reguladora geralmente demora 1 ano ou mais, e atrasos adicionais frequentemente surgem quando aspectos da submissão precisam ser esclarecidos ou mais dados são exigidos. Eventualmente, cerca de 2/3 das submissões conseguem aprovação para o mercado. Em geral, apenas 11,5% dos compostos que entram na fase II são eventualmente aprovados (Munos, 2009). O aumento dessa proporção através de melhor seleção dos compostos no estágio laboratorial é um dos principais desafios para a indústria farmacêutica.

³Códigos semelhantes altamente detalhados precisam ser seguidos nos testes laboratoriais para determinar a segurança (Boa Prática Laboratorial; ver texto) e a manufatura do fármaco (Boa Prática na Manufatura).

- Os *estudos de fase IV* compreendem o acompanhamento pós-comercialização

obrigatório, destinado a detectar quaisquer efeitos adversos raros e em longo prazo que resultem do uso do fármaco em cenário clínico com muitos milhares de pacientes. Tais eventos podem limitar o uso do fármaco a grupos particulares de pacientes, ou até mesmo levar à sua suspensão.⁴

Biofármacos

Os “biofármacos”, ou seja, agentes terapêuticos produzidos pela biotecnologia, e não pela química sintética convencional, são discutidos no [Capítulo 59](#). Tais agentes terapêuticos compreendem proporção crescente (atualmente, cerca de 30%) dos novos produtos registrados a cada ano. Os princípios subjacentes ao desenvolvimento e ao teste dos produtos biofarmacêuticos são, basicamente, os mesmos dos fármacos sintéticos. Na prática, os biofármacos apresentam menos problemas toxicológicos que os fármacos sintéticos,⁵ porém mais problemas relacionados com produção, controle de qualidade, imunogenicidade e oferta. [Walsh \(2003\)](#) cobre este campo especializado com mais detalhes.

Aspectos comerciais

A [Figura 60.1](#) mostra o tempo aproximado dispendido em um desses projetos e a taxa de atrito (em cada estágio e geral) com base em dados recentes de várias grandes companhias farmacêuticas. As mensagens-chave são (i) que se trata de empreendimento de risco elevado, com apenas um projeto de descoberta de fármaco em 50 conseguindo alcançar seu objetivo para colocar um novo fármaco no mercado, (ii) que demora muito tempo – em torno de 12 anos, em média, e (iii) que custa muito dinheiro desenvolver um fármaco (foram incompreensíveis 3,9 bilhões de dólares em 2008; ver [Munos, 2009](#)).⁶ Em qualquer projeto, o custo sobe rapidamente à medida que o desenvolvimento prossegue, sendo os ensaios clínicos de fase III e os estudos toxicológicos em longo prazo particularmente dispendiosos. O fator tempo é crucial, porque o novo fármaco deve ser patenteado, em geral, no final da fase da descoberta, e o período de exclusividade (20 anos, na maioria dos países), durante os quais a companhia fica livre da competição no mercado, começa nessa data. Depois de 20 anos, a patente expira e outras companhias, que não tiveram que arcar com os custos do desenvolvimento, estão livres para fabricar e vender o fármaco mais barato, de modo que as receitas da companhia original diminuam rapidamente daí por diante. Entre 2010 e 2015, muitos fármacos lucrativos chegaram ou estão chegando ao final da sua patente, aumentando os problemas da indústria. A redução do tempo de desenvolvimento depois da patente é importante preocupação para todas as companhias; no entanto, até então, manteve-se teimosamente em torno de 10 anos, parcialmente porque as autoridades regulamentadoras estão exigindo mais dados clínicos antes de concederem a licença. Na prática, apenas um fármaco em três que entram no mercado traz retorno suficiente para cobrir seu custo de desenvolvimento. O sucesso para a companhia depende de este fármaco gerar lucro suficiente para pagar o restante que não foi aprovado.⁷

Perspectivas para o futuro

Desde por volta de 1990, o processo de descoberta de fármacos tem estado no meio de substancial revolução metodológica, seguindo-se à rápida ascendência da biologia molecular, genética e informática, entre grandes expectativas de que isso poderia trazer dividendos marcantes em termos de rapidez, custo e taxa de sucesso. A avaliação em grande escala emergiu indubitavelmente como uma poderosa tecnologia para o encontro do guia; no entanto, de maneira geral, os benefícios não estão ainda esclarecidos: os custos aumentaram progressivamente, a taxa de sucesso não melhorou (Fig. 60.2) e os tempos de desenvolvimento não diminuíram.

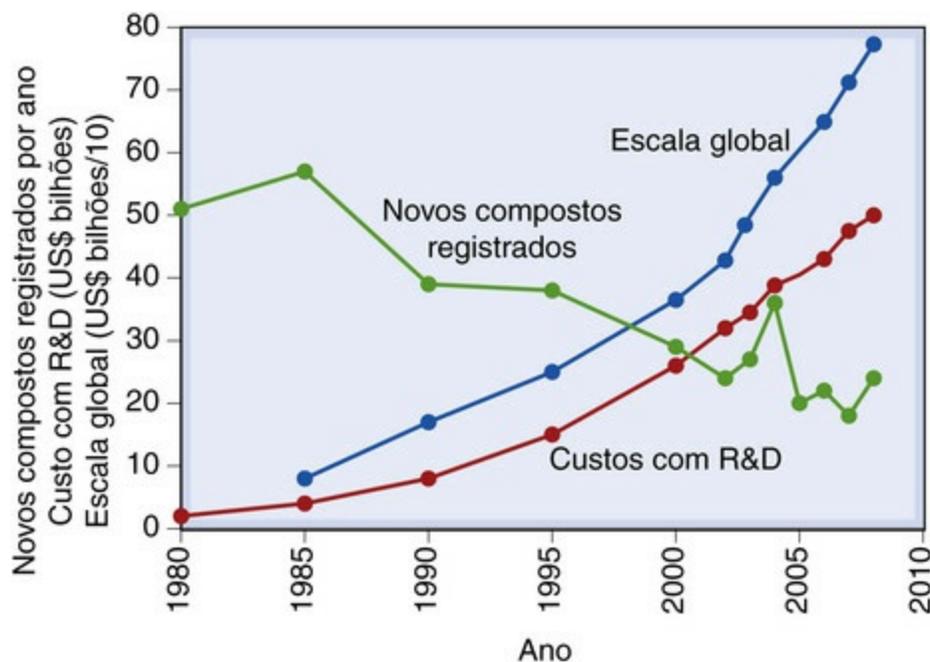


FIG. 60.2 Gasto com pesquisa e desenvolvimento (R&D, do inglês, *research and development*), vendas e registros de novos fármacos, 1980 a 2009.

Os registros referem-se a novas entidades químicas (incluindo biofármacos e excluindo novas formulações e combinações dos compostos existentes e registrados). O declínio de registros até 2009 tem sido, desde então, interrompido (32 em 2012). (Dados de várias fontes, como o Centre for Medicines Research, Pharmaceutical Research and Manufacturers Association of America.)

A Figura 60.2 ilustra a evolução do número de novos medicamentos lançados nos principais mercados em todo o mundo, que tem diminuído apesar da escalada dos custos e melhora da tecnologia. Tem existido muita especulação sobre os motivos, sendo a visão otimista (ver adiante) de que poucos, mas melhores, fármacos estão sendo introduzidos e de que a revolução genômica tem ainda de exercer o seu impacto.

Se os novos fármacos que estão em desenvolvimento melhorarem a qualidade dos cuidados médicos, existe espaço para otimismo. Nos últimos anos (“pré-revolucionários”), fármacos sintéticos visando a novos alvos (p. ex., os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, estatinas, inibidores da quinase e vários anticorpos monoclonais) têm trazido grandes contribuições para os cuidados dos pacientes. Mesmo que as novas tecnologias não melhorem a produtividade, podemos esperar que a sua capacidade para produzir novos alvos, disponíveis para a máquina de descoberta de

fármacos, tenha um razoável efeito real nos cuidados dos pacientes. O declínio no número de registros anuais entre 1980 e 2000 (Fig. 60.2) se estabilizou na última década e mostra ainda, mais recentemente, sinais de recuperação. A criatividade permanece elevada, apesar dos custos crescentes e dos lucros em declínio, que constituem um desafio para a indústria farmacêutica.

As tendências incluem o crescente arsenal de produtos biofarmacêuticos, particularmente anticorpos monoclonais como o **trastuzumabe** (um anticorpo dirigido contra o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano – HER2 do inglês, *human epidermal growth fator receptor-2* – utilizado no tratamento de cânceres da mama que sobre-expressam esse receptor) e o **infiximabe** (um anticorpo contra o fator de necrose tumoral utilizado para tratar distúrbios inflamatórios; ver Cap. 26); estes são exemplos recentes e bem-sucedidos, e outros estão na linha de produção. Outra modificação provável será o uso da genotipagem para “individualizar” os tratamentos com fármacos, reduzindo a probabilidade de administrar fármacos àqueles que “não respondem” ao seu uso (o Cap. 11 resume o estado atual da “medicina personalizada”). As implicações para a descoberta de fármacos serão profundas; para a compartimentalização terapêutica, resultante da população de pacientes, significará que o mercado diminuirá, finalizando a confiança nos “produtos-cópia”, referidos anteriormente. Ao mesmo tempo, os ensaios clínicos passarão a ser mais complexos (e dispendiosos), pois diferentes grupos genotípicos terão de ser incluídos no desenho do ensaio. A esperança é que a eficácia terapêutica será melhorada, e não que será uma rota para desenvolver fármacos com menor custo e mais rapidez. Contudo, há concordância geral de que o *modus operandi* atual é comercialmente insustentável (Munos, 2009). Os custos e os requisitos regulamentares continuam a aumentar, e a utilização antecipada da genômica para definir subgrupos de pacientes que apresentam tendência para responder a determinados agentes terapêuticos (Cap. 11) significará fragmentação do mercado, à medida que nos afastamos do enfoque “um fármaco funciona para tudo”, que encorajou as companhias farmacêuticas a focalizarem seus esforços na produção de fármacos “arrasa quarteirão”. Será necessário maior número de fármacos direcionados para pequenos grupos de pacientes, embora o custo para desenvolver esse tipo de fármaco e um “arrasa quarteirão” seja o mesmo, assim como o risco de falhar.

Uma palavra final

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica atraiu muita publicidade negativa, em parte merecidamente, com relação a preço dos fármacos e lucros, não divulgação de dados adversos nos ensaios clínicos, relutância em enfrentar problemas importantes de saúde global, tais como tuberculose e malária, práticas agressivas de mercado e muito mais (Angell, 2004; Goldacre, 2012). É necessário lembrar, no entanto, que, apesar de suas falhas, a indústria foi responsável pela maioria dos avanços terapêuticos nos últimos 50 anos, sem os quais os cuidados médicos teriam efetivamente permanecido estacionários.

Referências e leitura complementar

Angell, M. *The Truth about the Drug Companies*. New York: Random House; 2004. *(Um ataque violento dirigido contra as práticas comerciais das companhias farmacêuticas)*

Betz, U. A.K. How many genomics targets can a portfolio afford? *Drug Discov. Today*. 2005; 10:1057–1063. *(Análise interessante – apesar do título estranho – de abordagens para a identificação de alvos nos programas para a descoberta de fármacos)*

Evans, W. E., Relling, M. V. Moving towards individualised medicine with pharmacogenomics. *Nature*. 2004; 429:464–468. *(Bom artigo de revisão que discute a provável influência da farmacogenômica sobre a terapêutica)*

Friedman, L. M., Furberg, C. D., DeMets, D. L. *Fundamentals of Clinical Trials*, fourth ed. St Louis: Mosby; 2010. *(Livro clássico)*

Goldacre, B., 2012. *Bad Pharma*, Fourth Estate, London. *(Uma polêmica sincera, imperfeita em alguns pontos, que expõe as más práticas na indústria)*

Hill R.G., Rang H.P., eds. *Drug Discovery and Development*, second ed, Amsterdam: Elsevier, 2013. *(Livro pequeno que descreve os princípios e as práticas da descoberta e desenvolvimento de fármacos na era moderna)*

Hüser J., ed. *High Throughput Screening in Drug Discovery*. Vol. 35 of *Methods and Principles in Drug Discovery*. Weinheim: Wiley–VCH, 2006. *(Livro abrangente que cobre todos os aspectos dessa tecnologia)*

Kramer, R., Cohen, D. Functional genomics to new drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3:965–972. *(Descreve as várias abordagens para a descoberta de novos alvos farmacológicos, começando pelos dados do genoma)*

Lindsay, M. A. Target discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2:831–836. *(Discussão bem ponderada do uso de abordagens genômicas para a descoberta de novos alvos farmacológicos; apresenta postura mais realista que muitos outros)*

Munos, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009; 8:959–968. *(Resumo informativo do atual status da indústria de descoberta de fármacos, deixando claro que o modus operandi bem-sucedido no passado não é mais sustentável)*

Overington, J. P., Al-Lazikani, B., Hopkins, A. L. How many drug targets are there? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5:993–996. *(Análise ponderada, concluindo que não sabemos a resposta, mas que provavelmente há grande abundância de novos alvos sobre os quais se pode basear a descoberta futura de fármacos)*

Semizarov, D., Blomme, E. *Genomics in Drug Discovery and Development*. New York: Wiley; 2008.

Walsh, G. *Biopharmaceuticals*, second ed. Chichester: Wiley; 2003. *(Livro completo que trata de todos os aspectos da descoberta, do desenvolvimento e dos usos dos biofármacos)*

¹Muitos fármacos comercializados com sucesso emergiram no passado exatamente desses projetos *me-too*, sendo exemplos as dúzias de fármacos bloqueadores dos adrenorreceptores β desenvolvidos na sequência do propranolol e os muitos “triptanos” que se seguiram à introdução do sumatriptano no tratamento da enxaqueca. Melhoras muito pequenas (p. ex., na farmacocinética ou efeitos adversos), juntamente com um *marketing* agressivo, provaram muitas vezes serem suficientes. No entanto, as barreiras para o registro estão diminuindo e, por isso, a ênfase desviou-se para o desenvolvimento de fármacos inovadores (de primeira classe) direcionados a novos alvos moleculares.

²O prolongamento do intervalo QT, um sinal de potencial perigo para arritmias cardíacas ([Cap. 21](#)), é uma causa comum de insucesso no desenvolvimento inicial, e os reguladores exigem estudos extensos – e dispendiosos – para testar esse risco.

⁴Casos recentes importantes incluem: a retirada do rofecoxibe (um inibidor da ciclo-oxigenase 2; ver [Cap. 26](#)) quando se descobriu (em ensaios de fase III para uma nova indicação) que aumentava a frequência de ataques cardíacos; e da

cerivastatina ([Cap. 23](#)), um fármaco redutor dos níveis de colesterol que se descobriu causar lesão muscular grave em alguns pacientes.

⁵A grande toxicidade observada em voluntários humanos, em 2006, na fase I de testes do anticorpo monoclonal TGN 1412 ([Cap. 59](#)) mostrou que isso não era confiável e levou à restrição substancial dos padrões (e redução do desenvolvimento dos biofármacos).

⁶Essas estimativas de custo têm sido bastante questionadas pelos comentaristas ([Angell, 2004](#)), que discutem o fato de as companhias farmacêuticas superestimarem seus custos várias vezes para justificar os preços elevados dos fármacos.

⁷Na verdade, as companhias gastam duas vezes mais com a propaganda e com a administração do que com pesquisa e desenvolvimento.

Alguns agentes farmacológicos importantes

Os estudantes podem sentir-se intimidados com o número de fármacos descritos nos textos de farmacologia. Nós deveríamos enfatizar que o mais importante é entender os princípios gerais farmacológicos e valorizar a farmacologia das principais classes de fármacos, em vez de tentar memorizar detalhes de agentes individuais. Fármacos específicos são mais bem aprendidos quando encontrados em um quadro de tópicos particulares (p. ex., transmissão noradrenérgica), durante as aulas práticas ou (para fármacos terapêuticos) ao lado do leito do paciente. Fornecemos uma lista com exemplos de alguns dos agentes farmacológicos mais importantes, a qual não tem a intenção de ser o ponto de partida para se aprender farmacologia, sendo necessário ter prudência com relação a memorizar listas de nomes e propriedades. Os importantes agentes que listamos aqui foram selecionados subjetivamente e incluem os 100 fármacos mais prescritos recentemente pelos mais renomados médicos no Reino Unido ([Baker et al., 2011](#)); no entanto não se limitam a eles. Os exemplos fornecidos estão divididos em agentes de importância primária e secundária. Para estudantes de algum assunto em particular, e em diferentes regiões geográficas, uma ou outra classe de fármacos terá maior ou menor importância (p. ex., anti-helmínticos são muito importantes para veterinários e para todos os clínicos em regiões onde a helmintíase é comum); portanto, essas categorias significam somente um guia amplo. A lista inclui não somente fármacos usados terapêuticamente, mas também mediadores/transmissores (med/transm) endógenos e certos fármacos importantes utilizados principalmente como ferramentas experimentais (ferr exp) (especialmente importantes para estudantes de farmacologia básica ou aplicada como uma matéria científica), e fármacos utilizados para propósitos recreativos (*recreac*, entretenimento) em vez de terapêuticos. Alguns mediadores endógenos (p. ex., epinefrina [adrenalina]) são também fármacos terapêuticos importantes.

O General Medical Council's Tomorrow's Doctors' (2009) especifica que os estudantes devem ser capazes de demonstrar conhecimento sobre as ações dos fármacos, a terapêutica e a farmacocinética, seus efeitos adversos e suas interações, incluindo tratamentos diversos, condições de longo prazo e medicamentos não prescritos, além de efeitos de fármacos sobre a população, como a variedade de resistência a antibióticos. O conhecimento útil dos fármacos na categoria "importância primária" – incluindo os efeitos e o modo de ação – e (para aqueles utilizados terapêuticamente) as propriedades farmacocinéticas, os efeitos adversos, a toxicidade e os principais usos devem ser construídos gradualmente, de acordo com os estudos. Para os fármacos na categoria secundária, é geralmente suficiente estar informado sobre os mecanismos de ação e compreender como eles diferem daqueles da categoria primária, quando for relevante.

A escolha dos fármacos no uso clínico é inevitavelmente arbitrária. Os comitês de

formulários hospitalares (nos quais os farmacêuticos desempenham papel crucial) lutam para escolher quais fármacos individuais devem ser armazenados na farmácia. Há uma disputa entre o armazenamento de vários fármacos individuais de uma mesma categoria, para cada uma das quais há grande evidência de efetividade para indicações distintas, e o armazenamento de um fármaco de escolha mais restrita com base em evidências indiretas de que a eficácia é possivelmente uma característica comum de diferentes membros de determinada classe de fármacos. Variações locais poderão ser encontradas (p. ex., o inibidor da enzima conversora da angiotensina ou fármacos anti-inflamatórios não esteroidais são armazenados na farmácia do hospital). Se o estudante ou clínico (p. ex., médico, dentista, veterinário ou enfermeiro) passar a utilizá-los (p. ex., quando passam a trabalhar em um novo hospital) em perfeita aprovação dos seus princípios gerais de farmacologia e das especificidades de várias classes dos agentes envolvidos, ele será capaz de observar e entender os detalhes dos agentes mais favoráveis localmente e usá-los de maneira sensata. Os fármacos estão agrupados amplamente nos capítulos do texto e alguns aparecem mais de uma vez nas listas.

Notas

(Observação: A designação não exclui alguma função terapêutica específica – por exemplo, nicotina e cocaína são usadas tanto terapeuticamente como recreacionalmente; a epinefrina é usada tanto para fins terapêuticos quanto como um mediador; em contrapartida, alguns fármacos terapêuticos, como a morfina ou outros analgésicos opioides, são usados como recreacionais por algumas pessoas.)

med/transm = mediador/transmissor

ferr exp = ferramenta experimental

recreac = usado especificamente para objetivos recreacionais

antag = antagonista

Este apêndice foi originalmente adaptado com permissão de Dale, M.M., Dickenson, A.H., Haylett, D.G. 1996. *Companion to Pharmacology*, second ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Primário Secundário

Transmissão colinérgica (Cap. 13)

Agonistas	
acetilcolina (med/transm) suxametônio nicotina (recreac)	carbacol pilocarpina
Antagonistas	
atropina tubocurarina (ferr.exp) hexametônio (ferr.exp) vecurônio oxibutinina toxina botulínica (ação pré-sináptica)	tropicamida pancurônio atracúrio α -bungarotoxina (ferr.exp) tolterodina
Anticolinesterásicos e fármacos correlatos	
neostigmina edrofônio donepezila	piridostigmina pralidoxima (reativador de colinesterases)

Primário Secundário

Transmissão noradrenérgica (Cap. 14)

Agonistas	
epinefrina (adrenalina) (med/transm) norepinefrina (noradrenalina) (med/transm) isoprenalina ¹ (ferr.exp) salbut	clonidina fenilefrina dopamina (med/transm) dobutamina
Antagonistas	
propranolol ² atenolol metoprolol bisoprolol	prazosina doxazosina tansulosina
Fármacos que afetam neurônios noradrenérgicos	
cocaína (recreac) (Cap. 48) tiramina (ferr.exper) metildopa (Cap. 22) anfetamina (recreac) (Cap. 48)	guanetidina (ferr.exper) reserpina (ferr.exper) amitriptilina (Cap. 46) α -metil-tirosina (ferr.exper) fenelzina (Cap. 46)

Primário Secundário

5-Hidroxitriptamina (serotonina) (Cap. 15)

Fármacos que atuam em receptores 5-HT (Cap. 46 para inibidores da recaptura de 5-HT)	
5-HT (serotonina) (med/transm)	ergotamina/diidroergotamina
LSD (recreac)	metoclopramida
ondansetrona	granisetrona
metisergida	pizotifeno
triptanas (p.ex., sumatriptana)	cetotifeno

5-HT = 5-hidroxitriptamina; LSD = dietilamida do ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*)

Primário Secundário

Purinas (Cap. 16)

Fármacos/mediadores que atuam em receptores purínicos ou na recaptura de purinas	
adenosina (med/transm) (+ terapêutica: Cap. 21)	dipirid
teofilina, aminofilina	prasugrel (Caps. 24 e 28)
caféina (recreac)	
ATP (med/transm)	
ADP (med/transm)	
clopidogrel	

Primário Secundário

Hormônios locais³

(Caps. 17 e 18)

Citocinas (todas: med/transm) (Cap. 18)	
interleucinas quimiocinas fator de necrose tumoral	
Antagonistas do fator de necrose tumoral:	
etanercepte, infliximabe interferonas (med/transm) fatores estimulantes de colônias (Cap. 26) (med/transm)	
Histamina e antagonistas H ₁ e H ₂ (Cap. 17)	
histamina (med/transm) cetirizina prometazina ranitidina cimetidina	fexofenadina ciclizina
Mediadores derivados de lipídeos (Cap. 18)	
prostaglandinas E e F (med/transm) prostaglandina I ₂ (med/transm) tromboxana A ₂ (med/transm) leucotrienos (med/transm)	fator ativador de plaquetas ⁴ (med/transm) latanoprost lipoxinas (med/transm)
Peptídeos inflamatórios (Cap. 18)	
bradicinina	icatibanto (antagonista de bradicinina) substância P peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (CGRP) ⁵ neurocinina A

Primário Secundário

Canabinoides e fármacos correlatos (Cap. 19)

Δ ⁹ -tetraidrocanabinol (recreac)	nabilona
anandamida (med/transm)	

Primário Secundário

Óxido nítrico (Cap. 20)

óxido nítrico (med/transm)

1-N^G-monometil-arginina (1-NMMA) (ferr.exper)

Primário Secundário

Coração (Cap. 21)

Fármacos antiarrítmicos (classificação de Vaughan Williams)		
Classe I	lidocaína	flecainida
Classe II	metoprolol	sotalol
Classe III	amiodarona	
Classe IV	verapamil	
Sem classificação	adenosina	
	digoxina	
Fármacos antianginosos		
Nitratos		
trinitrato de glicerila		
mononitrato de isossorbida		
nicorandil (combinado com ativação de canais de K ⁺)		
β-Bloqueadores		
metoprolol		
Antagonistas do cálcio		
diltiazem		

Primário Secundário

Sistema vascular (Cap. 22)

Fármacos anti-hipertensivos (A, B, C e D)	
A: inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas de angiotensina ii (receptor AT ₁)	
captopril ramipril losartana candesartana	lisinopril trandolapril irbesartana
B: antagonistas de receptores β-adrenérgicos	
metoprolol	
C: antagonistas do cálcio	
anlodipino nifedipino	
D: tiazídicos e diuréticos correlatos	
bendroflumetiazida hidroclorotiazida indapamida clortalidona	
Antagonistas de receptores α ₁ -adrenérgicos	
doxazosina	
Outros vasodilatadores	
hidralazina	minoxidil nitroprussiato

alisquireno (inibidor de renina)

Fármacos de ação central

metildopa
moxonidina

Fármacos empregados na insuficiência cardíaca e no choque

Diuréticos (Cap. 29)

furosemida
amilorida
espironolactona
eplerenona

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E ANTAGONISTAS AT₁

Glicosídeo cardíaco

digoxina

Fármacos que atuam em receptores adrenérgicos

carvedilol
dobutamina
bisoprolol
dopamina
metoprolol

Vasodilatadores

hidralazina
estimulantes de canais de K
+
mononitrato de isossorbida

Hipertensão pulmonar

epoprostenol
iloprostá
sildenafil
bosentana

Primário Secundário

Aterosclerose e dislipidemias (Cap. 23)

sinvastatina atorvastatina	ezetimiba pravastatina fibratos (genfibrozila, fenofibrato) derivados do ácido nicotínico resinas (colestiramina, colesevelam) óleo de peixe
-------------------------------	---

Primário Secundário

Hemostasia e trombose (Cap. 24)

Anticoagulantes orais e fármacos correlatos	
varfarina vitamina K (antag) etexilato de dabigatrana	rivaroxaban
Fármacos relacionados à heparina e correlatos	
heparina enoxaparina	protamina (antag) fondaparinux
Fármacos antiplaquetários	
ácido acetil-salicílico (aspirina) clopidogrel abciximabe	dipirid epoprostenol prasugrel
Fármacos fibrinolíticos e inibidores da fibrinólise	
estreptoquinase ativador tecidual do plasminogênio ácido tranexâmico (inibidor)	

Hematínicos e fármacos correlatos (Cap. 25)

sulfato ferroso	filgrastim
desferroxamina (quelante de ferro)	hidroxiureia ⁶
ácido fólico	eculizumabe ⁷
hidroxocobalamina	
epoetina	

Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores (Cap. 26)

Inibidores das ciclo-oxigenases (AINEs)	
ácido acetil-salicílico (aspirina) (Cap. 24)) paracet ⁸ ibuprofeno naproxeno	indometacina diclofenaco "coxibes" (p. ex., celecoxibe)
Fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) ⁹	
metotrexato antagonistas do fator de necrose tumoral: etanercepte, infliximab glicocorticoides (p. ex., prednisolona)	complexos de ouro (p. ex., auranofina) hidroxicloroquina penicilamina sulfassalazina
Fármacos imunossupressores	
azatioprina ciclosporina tacrolimo metotrexato prednisolona	anacina (antagonista de interleucina-1)
Fármacos usados na gota	
AINEs (ver acima) alopurinol (profilaxia)	colchicina probenecida (profilaxia) sulfimpirazona

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides

Pele (Cap. 27)

Glicocorticoides tópicos	Biológicos (uso por especialistas)
hidrocortisona butirato de clobetasona dipropionato de beclometasona propionato de clobetasol	adalimumabe infliximabe
Inibidores tópicos da calcineurina ciclosporina	Derivados da vitamina D tópicos calcitriol
Retinoides tópicos	
tretinoína	

Sistema respiratório (Cap. 28)

Agonistas β_2 -adrenérgicos	
salbuterol salmeterol	terbutalina formeterol ¹⁰
Glicocorticoides inalatórios	
beclometasona mometasona	
Antagonistas muscarínicos inalatórios	
ipratrópio	tiotrópio
Alcaloides xantínicos	
teofilina	
Antagonistas de leucotrienos e inibidores da 5-lipoxigenase	
montelucaste zileutona	
Anti-imunoglobulina E	
omalizumabe	
Antitussígeno	
codeína	

Primário Secundário

Rim e sistema urinário (Cap. 29)

Diuréticos tiazídicos e correlatos	
bendroflumetiazida	
Diuréticos de alça	
furosemida	bumetanida
Diuréticos poupadores de potássio	
espironolactona amilorida	triantereno eplerenona
Diuréticos osmóticos	
manitol	
Inibidores da anidrase carbônica	
acetazolamida	
Agonistas e antagonistas do receptor V_2 do hormônio antidiurético (vasopressina)	
desmopressina	demeclociclina (antag)
Resina de troca iônica	
	sevelâmer

Primário Secundário

Sistema gastrointestinal (Cap. 30)

Antiácidos e fármacos usados no tratamento da úlcera	
sais de magnésio ou alumínio alginatos	sucralfato (complexo de alumínio)
Antagonistas de receptores H ₂	
ranitidina	cimetidina
Inibidores da bomba de prótons	
omeprazol lansoprazol	
Antibióticos contra o <i>Helicobacter pylori</i>	
amoxicilina claritromicina metronidazol	
Análogos de prostaglandinas	
	misoprostol
Laxantes	
lactulose Senna ¹¹ formadores de massa (p. ex. ispaghula husk)	picossulfato de sódio
Antieméticos	
fenotiazínicos anti-histamínicos domperidona metoclopramida ondansetrona	granisetrona nabilona aprepitanto
Antidiarreicos	
codeína loperamida	
Fármacos usados no tratamento da doença inflamatória intestinal	
prednisolona sulfasalazina	messalazina
Antiespasmódicos	
escopolamina ¹² ciclizina	
Secretagogos gástricos	
gastrina (med/transm)	pentagastrina

Primário Secundário

Pâncreas endócrino e fármacos relacionados (Cap. 31)

Hormônios	
insulina insulina glargina insulina lispro glucagon incretinas (GIP, GLP1)	amilina (med/transm) somatostatina (med/transm)
Fármacos que atuam sobre o receptor sulfonilureia	
tolbutamida gliclazida	nateglinida gliburida ¹³
Biguanida	
metformina	
Inibidor da alfa glicosidase	
acarbose	
Tiazolidinadionas	
rosiglitazona pioglitazona	
Incretina-miméticos e fármacos correlatos	
exenatida sitagliptina	vildagliptina

Primário Secundário

Obesidade (Cap. 32)

leptina (med/transm)	neuropeptídeo Y (med/transm) orlistate
----------------------	---

Primário Secundário

Adenohipófise e córtex suprarrenal (Cap. 33)

Glicocorticoides e fármacos relacionados	
hidrocortisona (med/transm) prednisolona dexametasona	metirapona (inibidor de síntese)
Mineralocorticoides (e seus antagonistas)	
aldosterona (med/transm) fludrocortisona espironolactona (antag)	eplerenona (antag)
Hormônios adeno-hipofisários e fármacos relacionados	
corticotropina (hormônio adrenocorticotrófico) (med/transm)	
hormônio do crescimento (med/transm)	sermorrelina (análogo do hormônio liberador do hormônio de crescimento)
somatostatina (med/transm) octreotida vasopressina (med/transm) ocitocina (med/transm) prolactina (med/transm) gonadorrelina bromocriptina	lanreotida desmopressina

Primário Secundário

Tireoide (Cap. 34)

Hormônios e precursores
tiroxina (med/transm)
liotironina (med/transm)
calcitonina (med/transm)
iodo/iodeto
Fármacos antitireoide
carbimazol
propiltiouracila
iodo radiativo (^{131}I)

Primário Secundário

Sistema reprodutor (Cap. 35)

Estrógenos	
estradiol (med/transm) etinilestradiol	
Antiestrógeno	
tamoxifeno	clomifeno
Progestágeno	
progesterona (med/transm)	noretisterona
Antiprogestágeno	
mifepristona	
Andrógeno	
testosterona (med/transm)	
Antiandrógenos e fármacos relacionados	
ciproterona flutamida	bicalutamida finasterida (inibidor da 5 α -redutase)
Análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas	
buserrelina goserrelina	
Fármacos que atuam no útero ¹⁴	
ergometrina ocitocina dinoprostona (prostaglandina E ₂)	atosibana
Disfunção erétil	
sildenafil tadalafila	

Primário Secundário

Ossos (Cap. 36)

paratormônio (med/transm)	calcitonina
vitamina D	teriparatida
sais de cálcio	cinacalcete
estrogênio (med/transm)	
raloxifeno	
alendronato	etidronato
risedronato	anelato de estrôncio

Primário Secundário

Mediadores do SNC (Caps. 37–39)

Neurotransmissores e fármacos relacionados	
aminoácidos glutamato (med/transm)	
NMDA (ferr.exper) glicina (med/transm) GABA (med/transm)	cetamina (bloqueador do canal NMDA) estricnina (ferr.exper) (antagonista da glicina) baclofeno (agonista GABA _B) bicuculina ¹⁵ (antagonista GABA _A)
Outros transmissores	
norepinefrina (noradrenalina) (med/transm) dopamina (med/transm) 5-hidroxitriptamina (med/transm) acetilcolina (med/transm) histamina (med/transm) adenosina trifosfato (ATP) (med/transm)	melatonina (med/transm) óxido nítrico (med/transm)

Primário Secundário

Doenças neurodegenerativas (Cap. 40)

Doença de Parkinson	
levodopa carbidopa bromocriptina	selegilina cloridrato de triexifenidil orfenadrina pramipexol amantadina apomorfina MPTP (ferr.exper)
Esclerose lateral amiotrófica	
	riluzol
Doença de Alzheimer	
donepezila rivastigmina	memantina galantamina

Primário Secundário

Anestésicos gerais (Cap. 41)

Inalatórios	
fluranos (isoflurano, desflurano, sevoflurano) óxido nítrico	éter, clorofórmio, halotano (interesse histórico)
Intravenosos	
propofol etomidato	midazolam
tiopental	cetamina

Primário Secundário

Analgésicos e substâncias relacionadas (Cap. 42)

Opioides ¹⁶ e fármacos relacionados	
morfina codeína fentanila petidina naloxona (antag)	oxiconona buprenorfina remifentanila (anestesia) metadona diacetilmorfina (heroína) (recreac) naltrexona (antag)
Analgésicos menores ¹⁷	
aspirina e outros AINEs paracet	
Outros fármacos analgésicos	
tramadol (e tapentadol) carbamazepina gabapentina (e pregabalina) amitriptilina duloxetina	cetamina
Outros fármacos relacionados com nocicepção	
encefalinas e endorfinas (med/transm) dinorfina (med/transm) capsaicina (ferr.exper)	

Primário Secundário

Anestésicos locais e outros fármacos que afetam canais de sódio (Cap. 43)

Anestésicos locais	
lidocaína bupivacaína (e levobupivacaína)	tetracaína (ametocaína) ropivacaína mepivacaína articaína (odontologia)
Bloqueador seletivo do canal de sódio	
tetrodotoxina (ferr.exper)	

Primário Secundário

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos (Cap. 44)

Antidepressivos usados como ansiolíticos (Cap. 47)	
fluoxetina paroxetina sertralina	
Benzodiazepínicos e fármacos correlatos	
temazepam diazepam midazolam	nitrazepam lorazepam flumazenil (antag) zopiclona
Outros	
buspirona (agonista do receptor 5-HT _{1A})	propranolol fármacos antiepilépticos, p. ex. gabapentina, valproato

Primário Secundário

Fármacos antiepilépticos e relaxantes musculares de ação central (Cap. 45)

carbamazepina	fenobarbital
valproato	diazepam
vigabatrina	clonazepam
gabapentina (e pregabalina)	etossuximida
lamotrigina	levetiracetam
baclofeno	
fenitoína	

Primário Secundário

Fármacos antipsicóticos (Cap. 46)

Clássicos	
clorpromazina haloperidol	flufenazina flupentixol tioridazina
Atípicos	
clozapina olanzapina	risperidona sulpirida aripiprazol quetiapina

Primário Secundário

Fármacos usados em distúrbios afetivos (Cap. 47)

Antidepressivos tricíclicos	
amitriptilina	imipramina
Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (5-HT)	
fluoxetina sertralina	fluvoxamina escitalopram
Inibidores da monoamino-oxidase	
moclobemida ("RIMA")	fenelzina tranilcipromina
Outros antidepressivos	
venlafaxina duloxetina atomoxetina	trazodona bupropiona
Estabilizadores do humor	
lítio carbamazepina	antipsicóticos atípicos (p.ex., olanzapina)

RIMA = inibidor reversível da MAO_A (*reversible inhibitor of MAO-A*)

Primário Secundário

Estimulantes do sistema nervoso central e psicotomiméticos (Cap. 48)

anfetamina (recreac)	LSD (recreac)
cocaína (recreac)	cetamina (recreac)
caféina (recreac)	mefedrona (recreac)
metilfenidato	
MDMA ("ecstasy")	
modafinila	

MDMA = 3,4-metilenodioximetanfetamina

Primário Secundário

Dependência e drogas de abuso (Caps. 49 e 19)

opiáceos (morfina, diacetilmorfina [heroína]) (recreac)	Δ^9 -tetraidrocanabinol (recreac)
nicotina (recreac)	anfetamina (recreac)
etanol (recreac)	solventes (recreac)
cocaína (recreac)	benzodiazepínicos (recreac)
metadona	
buprenorfina	
naltrexona	
acamprosato	
bupropiona	

Primário Secundário

Agentes antibacterianos (Cap. 51)

Agentes que interferem na síntese da parede celular bacteriana	
benzilpenicilina amoxicilina flucloxacilina cefalosporinas (cefadroxila, cefotaxima, ceftriaxona) vancomicina	piperacilina
Inibidor da topoisomerase	
ciprofloxacina	
Inibidores da síntese de folatos	
trimetoprima	sulfonamidas
Inibidores da síntese de proteínas bacterianas	
gentamicina amicacina tetraciclina cloranfenicol eritromicina claritromicina	
Fármaco antianaeróbicos	
metronidazol	benzilpenicilina
Agentes anti-micobactérias	
isoniazida rifampicina pirazinamida dapsona clofazimina	etambutol estreptomina

Primário Secundário

Agentes antivirais (Cap. 52)

Inibidores da DNA-polimerase	
aciclovir	foscarnete ganciclovir tribavirina (ribavirina)
Inibidores da transcriptase reversa	
zidovudina (AZT) lamivudina efavirenz (inibidor não nucleosídeo)	didanosina
Inibidor de protease	
saquinavir	indinavir
Imunomoduladores	
interferonas (med/transm)	
Inibidor da neuraminidase	
zanamivir	
Inibidor da fusão do HIV com as células do hospedeiro	
enfuvirtida	
Inibidor da entrada do vírus	
maraviroque	

Primário Secundário

Antifúngicos (Cap. 53)

Antibióticos poliênicos	
anfotericina B	nistatina
Azóis	
fluconazol	miconazol
Antimetabólito	
	flucitosina
Outros	
	terbinafina equinocandina B ¹⁸

Primário Secundário

Agentes antiprotozoários (Cap. 54)

Antimaláricos	
cloroquina quinina artemisinina primaquina	pirimetamina + sulfadoxina
Contra <i>Pneumocystis pneumoniae</i>	
trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) ¹⁹ (alta dose)	pentamidina
Amebicida	
metronidazol	
Fármacos leishmanicidas	
antimoniais (p. ex., estibogliconato) pentamidina	
Fármacos tripanomicidas	
suramina	pentamidina
Fármaco toxoplasmicida	
pirimetamina-sulfadiazina	

Primário Secundário

Anti-helmínticos (Cap. 55)

Amplo espectro

mebendazol

Nematelmintos, platelmintos²⁰

piperazina

levamisol (nematelmintos)

Esquistossomíase

praziquantel

Cegueira dos rios²¹

ivermectina

Primário Secundário

Antineoplásicos (Cap. 56)

Agentes alquilantes e compostos correlatos	
ciclofosfamida melfalana cisplatina	lomustina bussulfano clorambucila
Antimetabólitos	
citarabina metotrexato tioguanina	fluoruracila mercaptipurina
pentostatina	gencitabina
Antibióticos citotóxicos	
doxorrubicina	
bleomicina	dactinomicina
Derivados de plantas	
alcaloides da Vinca (vincristina, vimblastina) taxanas (paclitaxel, docetaxel) irinotecano	etoposídeo
Hormônios e fármacos relacionados	
prednisolona dexametasona flutamida	
buserrelina	anastrozol
tamoxifeno	
Anticorpos monoclonais	
rituximabe trastuzumabe panitumumabe ²² bevacizumabe	erlotinibe serafinibe ²³

Primário Secundário

Tratamento de envenenamentos (Cap. 57)

acetilcisteína
naloxona (Cap. 42)

Referências

Baker, E. H., Pryce Roberts, A., Wilde, K., et al. Development of a core drug list towards improving prescribing education and reducing errors in the UK. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71:190–198.

GMC (General Medical Council), 2009. Tomorrow's Doctors: Outcomes and standards for undergraduate medical education. Online: <www.gmc-uk.org/education/undergraduate/tomorrows_doctors_2009.asp>. (acessado em Julho 2014).

¹Nota da Revisão Científica: Um sinônimo bastante difundido e usado no Brasil é “isoproterenol”. Entretanto, apenas isoprenalina consta na lista DCB em vigor.

²Nota da Revisão Científica: Uma tendência disseminada é usar o termo “propranolol” talvez por semelhança com a palavra “propano”, porém o correto é exclusivamente propranolol.

³Nota da Revisão Científica: Também denominados “autofármacos” ou “autacoides” (objeto de estudo de uma divisão da Farmacologia denominada Autofarmacologia).

⁴Nota da Revisão Científica: Cujo acrônimo mais conhecido é PAF (*platelet-activating factor*).

⁵Nota da Revisão Científica: CGRP = *calcitonin gene-related peptide*.

⁶Nota da Revisão Científica: Em alguns textos denominada também “hidroxicarbamida”

⁷Nota da Revisão Científica: No original, “eculizumab” (não consta na lista DCB atual).

⁸Nota da Revisão Científica: Para este fármaco o termo “acetaminofeno” (ou “acetaminofen”) é também utilizado. A lista DCB em vigor registra apenas paracet.

⁹Nota da Revisão Científica: É usual entre nós usar o acrônimo em inglês para esses fármacos (DMARDs = *disease-modifying anti-rheumatic drugs*)

¹⁰Nota da Revisão Científica: Não consta na lista DCB em vigor.

¹¹Nota da Revisão Científica: A lista DCB registra tanto a denominação Senna como a espécie, Senna alexandrina (na categoria “Plantas medicinais”)

¹²Nota da Revisão Científica: O termo “hioscina” também é conhecido e utilizado entre nós, porém a lista DCB registra apenas escopolamina, cujo sal mais usual no Brasil é o butilbrometo.

¹³Nota da Revisão Científica: Não registrado na lista DCB em vigor.

¹⁴Nota da Revisão Científica: Entre nós esta classe de fármaco é estudada em duas categorias: os estimulantes uterinos (“ocitócicos” ou “tocotônicos”) e os inibidores (“tocolíticos”).

¹⁵Nota da Revisão Científica: Não consta na lista DCB vigente.

¹⁶Nota da Revisão Científica: Também denominados “analgésicos maiores”, “analgésicos entorpecentes”, “narcoanalgésicos” e (embora progressivamente em desuso) “hipnoanalgésicos”.

¹⁷Nota da Revisão Científica: Também denominados “analgésicos-antipiréticos”.

¹⁸Nota da Revisão Científica: Não consta na lista DCB em vigor.

¹⁹Nota da Revisão Científica: A associação de trimetoprima com sulfametoxazol é conhecida (inclusive entre nós) como “cotrimoxazol” ou “cotrimazol”, porém estas expressões não estão registradas na lista DCB atual.

²⁰Nota da Revisão Científica: “Nematelmintos”, ou nematódeos = vermes cilíndricos (redondos), p. ex. *Ascaris lumbricoides*; “platelmintos” = vermes em fita (achatados), p. ex. *Taenia solium*.

²¹Nota da Revisão Científica: Oncocercose, “cegueira dos rios” ou “mal do garimpeiro” = parasitose causada pelo nematódeo *Onchocerca volvulus*.

²²Nota da Revisão Científica: Não consta da lista DCB atual.

²³Nota da Revisão Científica: Não consta da lista DCB atual.

Índice

Os números de páginas seguidos de “f” indicam figuras, de “t” indicam tabelas e de “q” indicam quadros.

- 1, 3- β -glucano, [655](#)
- 17- β -estradiol, [428](#)
- 1H-[1, 2, 4]-oxadiazol-[4, 3- α]-quinoxalina-1-ona (ODQ), [240](#)
- 1-Metil-4-fenil-1, 2, 3, 5-tetra-hidropiridina (MPTP), [192](#), [723.e5](#)
- 1-Metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetra-hidropiridina (MPTP), [492](#)
- 2, 5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), [597](#)
- 2-Araquidonil glicerol (2-AG), [232f](#), [233](#)
 - biossíntese, [233](#)
 - transporte, [234](#)
- 2'-Desoxitimidilato (DTMP), [683](#)
- 2'-Desoxiuridilato (DUMP), [683](#)
- 2-Hidroxisaclofeno, [464](#)
- 2-Metil-5-hidroxitriptamina (2-Me-5-HT), [199t](#)
- 3, 4-di-hidroxiifenilglicol (DHPG), [182](#), [183f](#)
- 3, 4-Metilenedioximetanfetamina (MDMA), [589](#), [590t](#), [595-596](#), [597q](#)
 - efeitos farmacológicos, [596](#), [596f](#)
- 3-Metoxi-4-hidroxiifenilglicol (MHPG), [182](#), [183f](#)
- 4-Aminoquinolina, [662](#)
 - estrutura, [663f](#)
- 4-Bromo-2, 5-dimetoxifenetilamina, [596](#)
- 4-Metiltioanfetamina, [596](#)
- 5-Carboxamidotriptamina, [14f](#)
- 5'-Desoxiadenosilcobalamina (ado-B₁₂), [312](#)
- 5-Fluorouracila (5-FU), [141](#), [656](#)
- 5-Hidroxitriptamina (5-HT), [197-203](#), [472-474](#), [723.e1](#), [723.e5](#)
 - ações/funcões, [200q](#)
 - alimentação e apetite, [474](#)
 - aspectos funcionais, [473-474](#)
 - biossíntese, [197](#), [198q](#), [198f](#)
 - degradação, [197](#), [198q](#)

distribuição, 197, 198q
e enxaqueca, 203-206
efeitos alucinógenos, 474
efeitos farmacológicos, 197-201, 200f
e hipertensão pulmonar, 206
e síndrome carcinoide, 205-206
fármacos usados clinicamente, 474
liberação, controle noradrenérgico da, 577, 578f-579f
na regulação da pressão arterial, 474
na regulação da temperatura arterial, 474
no SNC, 475q
receptores, 201q, 473 *Ver* Receptores específicos
 classificação, 198-201
 fármacos com ação em, 198, 199t
 na esquizofrenia, 565-566
 no SNC, 473
sexual, 474
sono, vigília e humor, 474
transmissão NANC, 149, 152t
transmissão sensorial, 474
transportador, 151
via inibitória descendente, 511
via nociceptiva, 515
via no SNC, 473, 473f
vômitos, 372

5-Lipoxigenase, 218-219

6-Hidroxi-dopamina, 192, 195q, 469

6-Mercaptopurina, 118, 378

7-Nitroindazol, 242-243

8-Aminoquinolina, 662

 estrutura, 663f

8-Hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina (8-OH-DPAT), 201, 474

α -bungarotoxina, 723.e1

α -metilnoradrenalina, 192

α -Metil-p-tirosina, 193t

α -Metiltirosina, 180, 192, 195q, 723.e1

α -sinucleína, 492

 função normal da, 492-493

β -alanina, 465

β -bungarotoxina, 171

β -endorfina, 518t

β -globulina, [106-107](#)

β -lactamases, [623](#)

β -talassemia, [715t](#)

A

Abacavir, [647](#), [651q](#)

e HLAB*5701, [140](#), [141f](#)

Abatacept, [329](#), [330t](#), [711t](#)

Abciximab, [70](#), [304](#), [723.e3](#)

Absorção, fármacos, [108-112](#), [108f](#), [112q](#)

efeitos na variação da taxa de, [128](#), [129f](#)

fatores gastrointestinais que afetam a, [109-110](#)

interações farmacológicas, [113-114](#)

métodos para retardar, [111](#)

no intestino, [109](#)

Absorção, metabolismo, distribuição e estudos de eliminação (ADME), [720](#)

Acamprosate, para dependência alcoólica, [603q](#), [610q](#), [613](#)

Ação dos fármacos

locais de, [153](#)

no sistema nervoso central, [449-453](#), [453q](#)

Ação farmacológica

alvos, [7q](#), [22-23](#)

tipos de, [23f](#)

aspectos celulares, [50-66](#)

aspectos moleculares, [22-49](#)

princípios gerais, [6-21](#)

Acarbose, [390](#), [723.e4](#)

Aceclofenaco, [318t](#)

Acemetacina, [318t](#)

Acetaldeído, [611](#)

Acetazolamida, [111](#), [364](#), [626-627](#), [723.e4](#)

Acetilação, [139](#), [222](#)

Acetilcisteína, [324](#), [694-695](#), [723.e8](#)

Acetil coenzima A (AcCoA), [161q](#)

Acetilcolina (ACh), [145-147](#), [145f](#), [474-476](#), [723.e1](#), [723.e5](#)

ações muscarínicas, [155](#)

ações nicotínicas, [155](#)

antagonistas, para a doença de Parkinson, [495](#)

aspectos funcionais da, [476](#)

efeitos na pressão sanguínea, [155](#), [156f](#)

liberação, [158-160](#)

inibidores, [170-171](#)

na doença de Alzheimer, [489](#)

na secreção de ácido gástrico, [368](#)

no SNC, [477q](#)

nos vômitos, [372](#)

síntese, [158-160](#)

inibidores, [170](#)

via no SNC, [474-475](#), [475f](#)

Acetilcolinesterase (AChE), [151](#), [159](#), [171-172](#), [175q](#)

na doença de Alzheimer, [489](#)

Acetil-gliceril-éter-fosforilcolina (AGEPC), [220](#)

Acetiltransferase, [139](#)

Aciclovir, [620q](#), [648-649](#), [650q](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [114-115](#), [619-620](#)

efeitos adversos, [649](#)

Acidente vascular cerebral *See* [Lesão cerebral isquêmica](#)

Ácido 12-S-hidroxi-eicosatetraenoico (12-S-HETE), [382](#)

Ácido 3, 4-di-hidroxi-mandélico (DHMA), [183f](#)

Ácido 5-aminossalicílico, [326-327](#)

Ácido 5-hidroperoxitetraenoico (5-HPETE), [218-219](#)

Ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA), [197](#)

Ácido 7-cloro-cinurênico, [459](#)

Ácido acetilsalicílico, [302-303](#), [318t](#), [322-324](#), [323q](#), [723.e3](#), [723.e6](#)

absorção, [104](#)

angina, [254](#)

asma sensível a, [322](#), [348](#)

aspectos farmacocinéticos da, [323](#)

efeitos adversos, [323-324](#), [693](#)

efeitos na adição de clopidogrel, [304f](#)

eficácia, [303f](#)

emergências alérgicas e, [352](#)

e varfarina, [300](#)

farmacocinética, [131](#)

interações medicamentosas, [324](#)

metabolismo, [119-120](#)

resistência, [303](#)

Ácido δ-aminolevulínico (ALA), [138](#)

Ácido araquidônico (AA), [214](#), [215f-216f](#), [382](#), [478](#), [479f](#)

metabolismo, [459](#)

metabólitos, [64](#)

como neuromoduladores, [449-450](#)

Ácido cáínico, 484

Ácido cinurênico, 459

Ácido clavulânico, 630, 633q

Ácido clorídrico (HCl), 367, 368f

Ácido di-hidroxifenilacético (DOPAC), 468-469

Ácido domoico, 484

Ácido eicosapentaenoico, 214-217

Ácido eicosatrienoico, 214-217

Ácido epoxi-eicosatetraenoico (EET), 266f

Ácido fólico, 311-312, 313q, 723.e3

deficiência, 311

efeitos adversos, 311-312

estrutura, 683f

farmacocinética, 311

mecanismo de ação, 311

uso clínico, 312q

Ácido folínico, 311, 690

Ácido fórmico, 612

Ácido fosfatídico (PA), 34-35

Ácido fusídico, 626, 637

ações/efeitos, 636q

resistência, 624

Ácido glutâmico descarboxilase (GAD), 462

Ácido glutâmico (Glu), 301q

Ácido graxos poli-insaturados (PUFAs), 291

Ácido hidroperoxi-eicosatetraenoico (HPETE), 216f

Ácido hidroxí-eicosatetraenoico (HETE), 514

Ácido homovanílico (HVA), 468-469

Ácido iopanoico, 421

Ácido lisérgico dietilamida (LSD), 200, 231, 472, 590t, 595-596, 597q, 723.e1, 723.e6

dependência, 599t

Ácido mefenâmico, 318t

Ácido micofenólico, 329

Ácido nalidíxico, 620, 635

Ácido nicotínico, 291

Ácido nicotínico adenina dinucleotídeo fosfato (NAADP), 53

Ácido nípecótico, 462

Ácido *P*-aminobenzoico (PABA), 627-629, 664

Ácido *p*-aminoipúrico (PAH), 122

Ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2', 4'- dissulfônico (PPADS), 210

Acidose láctica, 388

Ácidos epoxi-eicosatrienoicos (EETs), [267](#)

Ácido (S) ácido alfa-amino-3-hidroxi-5- metilisoxazol-4-propriônico (AMPA), [456f](#)

Ácidos micólicos, [638](#)

Ácido tiaprofênico, [318t](#)

Ácido tolfenâmico, [318t](#)

Ácido tranexâmico, [307](#), [723.e3](#)

para emergências alérgicas, [352](#)

Ácido úrico, [330](#)

Ácido úrico oxidase, [331](#)

Ácido uridina difosfatoglucurônico (UDPGA), [118](#)

Ácido ursodesoxicólico, [378](#)

Ácido valproico, [527](#)

Ácido vanililmandélico (VMA), [182](#)

Acil coenzima A: colesterol aciltransferase (ACAT), [286](#)

Acitretina, teratogenicidade, [699](#)

Acne, [337-338](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

Acridina, [619](#)

Acriflavina, [619](#)

Acrivastina, [332t](#)

Acroleína, [119-120](#)

Acromegalia, [402](#)

ACTH *See* [Hormônio adrenocorticotrófico \(ACTH\)](#)

Adalimumabe, [329](#), [330t](#), [340](#), [711t](#)

Adefovir, [647](#)

Adenilil ciclase, [31-34](#), [33f](#)

Adeno-hipófise, [402](#)

Adenosina, [258](#), [476-477](#), [723.e1-723.e2](#)

ações/efeitos, [477](#)

como mediador, [207-210](#)

como transmissores, [476](#)

e asma, [209-210](#)

e o sistema cardiovascular, [209](#)

fluxo sanguíneo coronariano, [251-252](#)

metabolismo, [476-477](#)

na via nociceptiva, [514-515](#)

no sistema nervoso central, [210](#)

pré-condicionamento isquêmico, [250](#)

receptores *See* [Receptores de adenosina](#)

uso clínico, [255t](#)

vasodilatação, [273](#)

Adenosina deaminase, [207-208](#)

Adenosina difosfato (ADP), [207](#), [208f](#), [723.e1](#)

ações/efeitos, [208q](#)

como mediador, [210](#)

e plaquetas, [210](#)

Adenosina trifosfato (ATP), [207](#), [208f](#), [476-477](#), [723.e1](#)

ações/efeitos, [208q](#)

como excitotoxina, [476-477](#)

como mediador, [210-211](#)

como neurotransmissor, [210](#)

como transmissor, [476](#)

cotransmissão, [149-150](#), [151f](#)

na inflamação, [210-211](#)

na nocicepção, [210](#)

na via nociceptiva, [514-515](#)

receptores, [477](#)

transmissão NANC, [149](#), [152t](#)

ADH *See* [Hormônio antidiurético \(ADH\)](#)

Administração cutânea, [110-111](#)

Administração oral, [109-110](#) *Ver também* [Fármacos específicos](#)

Administração por inalação, [111](#)

Administração retal, [110](#)

Administração sublingual, [110](#)

Administração, vias de, [108-112](#), [108f](#)

dependência de fármacos, [600-601](#) *Ver* [Fármacos específicos](#); [Vias específicas](#)

ADP *See* [Adenosina difosfato \(ADP\)](#)

ADP-ribose cíclica (cADPR), [53](#)

Adrafinilo, [591](#)

Adrenomedulina, [39](#), [267](#)

Aequorina, [50](#)

Afinidade constante, [18](#)

Ágar, [376](#)

Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos, [720](#)

Agentes antimicobacterianos, [628t](#), [638-640](#), [723.e7](#)

Agentes adsorventes, [378](#)

Agentes alquilantes, [679-683](#), [680f](#), [681t](#), [723.e8](#)

e compostos relacionados, [683q](#)

Agentes anabólicos, [444](#)

uso no esporte, [705t](#), [706](#), [707q](#)

Agentes antimicrobianos, [339](#)

Agentes antimotilidade, [377](#)

Agentes antiproliferativos, implantáveis, 115

Agentes antitrombóticos, implantáveis, 115

Agentes bloqueadores despolarizantes, 169-170, 171q

- comparação com fármacos bloqueadores não despolarizantes, 169-170
- efeitos adversos, 170

Agentes bloqueadores não despolarizantes, 167-169, 171q

- comparação com fármacos bloqueadores despolarizantes, 169-170
- efeitos, 167-168
- efeitos adversos, 168
- farmacocinética, 168-169
- mecanismo de ação, 167
- taxa de recuperação, 169f

Agentes citoprotetores, 372

Agentes de contraste radiológico, 701

Agentes espasmolíticos, 377

Agentes farmacológicos, 723

Agentes hematínicos, 309-312, 723.e3

Agentes hipoglicemiantes, 388-389

- uso clínico, 387q, 392q

Agentes neuroprotetores, 485f, 487

Agentes uricosúricos, 331

Agomelatina, 478, 574t-576t, 584

Agonismo, predisposição, 14-15, 15f, 37-39

Agonistas, 8, 723.e1

- eficácia, 15q
- inversos, 13-14, 14f
- parciais, 12-15, 13f
- predisposição, 14, 15f
- proporção de doses, 19
- total, 12

Agonistas dopaminérgicos, uso clínico, doença de Parkinson, 494-495

Agonistas dos receptores adrenérgicos, 184-187, 187q

- ações, 184-187, 185t, 186f, 188t
- uso clínico, 187, 187q

Agonistas dos receptores α -adrenérgicos, 182-183

Agonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos, 271

Agonistas dos receptores β -adrenérgicos, 182-183, 260, 436

- como relaxante miometrial, 436q
- efeitos adversos, 349
- para a asma, 348-349
- para distúrbios da tireoide, 423

uso no esporte, 705t

Agonistas dos receptores β_1 -adrenérgicos, 260

Agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, 723.e3

potencialização do óxido nítrico, 243

uso clínico, como broncodilatadores, 349q

uso no esporte, 705t

Agonistas parciais, 8

Agranulocitose, 422, 567, 701

Agressão, 540-541

Água, corporal

distribuição, 112, 112f

distribuição de fármacos na, 113

AINEs *See* [Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais \(AINEs\)](#)

AIF *See* [Fator de iniciação apoptótico \(AIF\)](#)

Akt, 41, 237-239

Albendazol, 672

ações/efeitos, 621

Albinismo, 138

Albumina, 106-107, 122

Alça de Henle, 357-358

Alcalinização, urina, 365

Alcaloides da vinca, 685, 719-720, 723.e8

efeito no hormônio antidiurético, 408

na inibição do hormônio antidiurético, 360

Alcaloides da xantina, 723.e3

Alcaloides do *ergot* (centeio), 201-203, 202q

ação, 202-203

efeitos adversos, 203

intoxicação, 201

propriedades, 202t

uso clínico, 202

vasoconstrição, 271

“Alcatrões da hulha”, 342

Álcool

dependência, 603q

estilos de vida, 703, 704q, 704t

Álcool desidrogenase, 612

Aldeído desidrogenase (ALDH), 182, 612

Aldeído redutase (AR), 467

Aldesleucina, 689

Aldosterona, [65](#), [358-359](#), [408-409](#), [723.e4](#)

antagonistas, [274t](#), [363-364](#)

efeitos adversos, [363-364](#)

farmacocinética, [363](#)

escape, [280](#)

liberação, [415](#)

síntese, [415](#)

Alemtuzumabe, [687](#)

Alendronato, [444f](#), [445](#), [723.e5](#)

uso clínico, [445q](#)

Alergia

emergências, [352](#) *See also* [Hipersensibilidade anafilática](#)

Alfacalcidol, [446](#)

Alfaxolona, [464](#), [498](#)

Alfentanilo, [503](#), [525](#)

Alginatos, [371](#), [723.e4](#)

Alimemazina, [332t](#)

Alisquireno, [274t](#), [275](#), [723.e2](#)

Almotriptano, [205t](#)

Alodínia, [510](#)

Alopatia, [2](#)

Alopecia

toxicidade de fármacos anticancerígenos, [679](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

Alopecia androgênica, [338](#)

Alopecia *areata*, [338](#)

Alopurinol, [330-331](#), [331f](#), [723.e3](#)

efeitos adversos, [700](#)

Alprazolam, características, [539t](#)

Alprenolol, [188t](#), [190](#)

Alprostadil, [219q](#), [437](#)

Alteplase, [306](#), [487](#), [487q](#)

Alvimopana, [520](#), [526](#)

Alvos para a ação dos fármacos, [450-451](#)

no desenvolvimento farmacológico, [718](#)

testes genéticos relacionados com, [141](#)

Amaciadores de fezes, [376](#)

Amantadina, [649](#), [650q](#), [723.e5](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Amaraose congênita de Leber, 715-716, 715t

Ameba, 658, 659t

Amebíase, 666-667

 fármacos, 667q

Amenorreia, 428

Ametocaína, propriedades, 532t

Amicacina, 634, 723.e7

 espectro antibacteriano, 634

 resistência, 634

Amidação, 222

Amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), 234

Amifenazol, uso no esporte, 706

Amilina, 385, 395t, 723.e4

Amiloide, 385

Amilorida, 364, 364q, 723.e2, 723.e4

 efeitos adversos, 364

 eliminação, 360

 farmacocinética, 364

Aminas, 723.e5

Aminas simpatomiméticas

 ação indireta, 193t, 194-195, 194f

 ação, 195

 mecanismo de ação, 194-195

 relações estrutura-atividade, 194-195

 vasoconstrição, 271, 272q

Aminoácidos

 excitatórios *See* [Aminoácidos excitatórios](#)

 inibitórios, 465q

 receptores, 464t

 transmissores, 454-466

Aminoácidos excitatórios, 454-455, 455f, 461q

 como transmissores do SNC, 454, 455f

 liberação, 454-455

 metabolismo, 454-455

Aminofilina, 594, 723.e1

 para a asma, 349

 para estado de mal asmático, 351

Aminoglicosídeos, 170, 171q, 634-635

 ações/efeitos, 636q

 efeitos adversos, 635

 eliminação/excreção, 123

espectro antibacteriano, 634

farmacocinética, 634

inativação, 623

mecanismo de ação, 628t, 634

ototoxicidade, 139

resistência, 624, 634

teratogenicidade, 697t

Aminoglutetimida, 410

Aminopiridinas, 176

Aminossalicilatos, 378

Amiodarona, 258, 723.e2

ações/efeitos, 256-257

disfunção tireoidiana, 421

dosagem repetida, 128

fracionamento nos tecidos/tecido adiposo, 108

mecanismo de ação, 256t

uso clínico, 258q

Amissulprida

ação, 565

uso clínico, 568q

Amitriptilina, 527q, 572, 579-580, 582q, 723.e1, 723.e6

características, 574t-576t

interações medicamentosas, 372

usos clínicos, 586

dor neuropática, 527

Amnésia anterógrada, 541

Amodiaquina, 663

Amorolfina, 657

Amoxicilina, 630, 633q, 723.e4, 723.e7

uso clínico, 630q, 634q

AMPAcinas, 461

Ampalex, 461

AMPc (adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico), 33

efeito no coração, 252

vasodilatação, 273

Ampicilina, 630

resistência, 623-624

Amplificação gênica, 622

Anabolismo, 116

Anacetrapibe, 288

Anacinra, 329, 330t, 723.e3

Anáfase, [68](#), [69f](#)

Anafilatoxina, [80-82](#)

Anafilaxia, [352](#)

Analgesia, efeitos dos opioides, [519](#)

Analgésicos narcóticos, uso no esporte, [705t](#)

Analgésicos opioides, para a tosse, [353](#)

Análise farmacoeconômica, [721](#)

Análise geral, nos ensaios clínicos, [99](#)

Análogos de metilfosforados, [716](#)

Análogos de nucleosídeos, [645](#), [650q](#)

Análogos de prostaglandinas, [723.e4](#)

Análogos do clofibrato, [390](#)

Análogos do fosfotiorato, [716](#)

Anandamida, [232f](#), [233](#), [234f](#), [479](#), [513](#), [723.e1](#)

 biossíntese, [233](#)

 transporte, [234](#)

Anastrozol, [687](#), [718](#), [723.e8](#)

Ancilóstomo, [671](#)

Ancylostoma duodenale, [671](#)

Androgênio, [723.e5](#)

Androgênios, [430-431](#), [723.e5](#)

 ação, [430-431](#)

 comportamento sexual, [427](#)

 efeitos adversos, [431](#)

 farmacocinética, [431](#)

 mecanismo de ação, [431](#)

 preparações, [431](#)

 sistema reprodutivo masculino, [431q](#)

 teratogenicidade, [697t](#)

 uso clínico, [431q](#)

 via biossintética, [427f](#)

Anemia

 aplásica, [693](#), [701](#)

 falciforme, [283](#)

 hemolítica, [315-316](#), [701](#)

 megaloblástica, [630](#)

 tipos de, [308-309](#)

 tratamento, [308-316](#)

Anestesia de superfície, [534t](#)

Anestesia epidural, [534t](#)

Anestesia espinhal, [534t](#)

Anestesia infiltrativa, [534t](#)

Anestesia intravenosa regional, [534t](#)

Anestesia para bloqueio de nervos, [534t](#)

Anestésicos, antagonistas muscarínicos e, [166q](#)

Anestésicos, gerais, [453t](#), [498-508](#)

dependência, [599t](#)

efeitos farmacológicos, [501q](#)

em combinação com outros fármacos, [507-508](#)

inalação, [503-506](#), [505f](#)

características, [505t](#)

farmacocinética, [503-506](#)

indução e recuperação, [504-506](#)

metabolismo, [506](#)

solubilidade, [504](#)

taxa de equilíbrio em humanos, [504f](#)

toxicidade, [506](#)

uso atual, [506-507](#)

uso clínico, [507q](#)

intravenosos, [501-503](#), [502t](#), [503q](#), [507q](#)

mecanismo de ação, [498-501](#)

efeitos nos canais iônicos, [499-500](#), [499f](#)

efeitos no sistema cardiovascular, [500-501](#)

efeitos no sistema nervoso, [500](#)

efeitos no sistema respiratório, [500-501](#)

lipossolubidade, [498-499](#), [499f](#)

teorias de, [500q](#)

uso clínico, [507q](#)

Anestésicos gerais, [498-508](#), [723.e5](#)

inalatórios, [723.e5](#)

intravenosos, [723.e5](#)

Anestésicos locais, [530-535](#), [723.e6](#)

ação, [533q](#)

aspectos químicos, [530](#)

efeitos adversos, [534t](#)

efeitos indesejados, [532-533](#), [535q](#)

estrutura, [531f](#)

farmacocinética, [533](#), [535q](#)

história, [530](#)

mecanismo de ação, [530-533](#), [531f](#)

métodos de administração, [534t](#)

novas abordagens, [533-535](#)

propriedades, [532t](#)

uso clínico, [535q](#)

uso de, [534t](#)

Anexina-1, [83](#), [351](#)

Anfenicol, mecanismo de ação, [628t](#)

Anfetaminas, [17-18](#), [64](#), [194](#), [469q](#), [471](#), [584](#), [589-591](#), [590t](#), [592q](#), [723.e1](#), [723.e6-723.e7](#)

ação, [193t](#), [195q](#), [560](#)

dependência, [599t](#)

e cocaína, [471-472](#)

efeitos farmacológicos, [589](#)

estrutura, [591f](#)

farmacocinética, [591](#)

uso clínico, [591-592](#)

uso crônico, tolerância e dependência, [589-591](#)

uso no esporte, [705t](#), [706](#), [707q](#)

Anfotericina, [620](#), [621q](#), [655](#), [668](#)

ações/efeitos, [655](#)

efeitos adversos, [655](#)

empacotamento nos lisossomos, [115](#)

farmacocinética, [655](#)

Anfotericina B, [723.e7](#)

Angina, [254-255](#)

controle *See* [Fármacos antianginosos](#)

estável, [254](#)

instável, [254](#)

variável, [255](#)

Angioedema, [275-276](#), [338](#)

Angiogênese, [67](#), [70-71](#), [678](#)

endotélio vascular, [267](#)

perspectivas terapêuticas, [75](#)

Angioplastia, [255](#), [716](#)

Angiotensina, [63](#)

especificidade, [7](#)

Angiotensina I, [270](#)

Angiotensina II, [267](#), [270-271](#)

ação, [271](#)

antagonistas, [723.e2](#)

receptor de subtipo 1 (AT₁), [270-271](#), [270f](#)

receptor de subtipo 2 (AT₂), [271](#)

vasoconstrição, [271](#)

Angiotensina III, [270](#)

Angiotensina IV, [270](#)

Angiotensinogênio, [270](#)

Anidulafungina, [655](#)

Animais transgênicos, [95](#)

Ânion peroxinitrito, [239-240](#)

Anlodipina, [723.e2](#)

Ânion superóxido, [239-240](#)

“Anos de vida ajustados à qualidade de vida” (QALYs), [98](#), [99q](#)

Anrinona, [260](#)

Ansiedade, [536](#)

distúrbios de, [536](#)

tratamento, [557](#)

fármacos usados no tratamento, [538-544](#)

modelos animais, [536-537](#)

natureza da, [536](#)

redução da, [540-541](#)

teste, [537f](#)

testes humanos, [537](#)

Antagonismo

competitivo, [10-12](#), [11q](#), [11f](#)

irreversível, [10f](#), [11-12](#), [12f](#)

reversível, [10f-11f](#), [11](#)

farmacocinético, [17](#)

fisiológico, [17](#)

químico, [15](#)

Antagonismo farmacocinético, [17](#)

Antagonismo fisiológico, [17](#)

Antagonismo não equilibrado, [11](#)

Antagonista do fator de necrose tumoral, [723.e1](#), [723.e3](#)

Antagonista dos receptores de orexina, [544](#)

Antagonista químico, [15](#)

Antagonistas, [723.e1](#)

eficácia dos, [15q](#)

neutros, [13](#)

receptores, [8](#)

Antagonistas da neurocinina-1, [374t](#)

Antagonistas do cálcio, [723.e2](#)

Antagonistas do folato, [683-684](#), [684q](#)

teratogenicidade, [697t](#), [699](#)

Antagonistas do glutamato, uso clínico, [529](#)

Antagonistas dopaminérgicos, uso clínico, 375

Antagonistas do receptor da monoamina, 572, 574t-576t, 582

Antagonistas do receptor muscarínico, uso clínico, 375

Antagonistas do receptor NK₁, 375

Antagonistas dos canais de cálcio, 262-263, 263q

ações/efeitos, 262

adversos, 263

musculatura lisa isquêmica, 263

proteção tecidual isquêmica, 263

antiarrítmicos, 257

farmacocinética, 263

hipertensão, 276, 279t

mecanismo de ação, 262-263

uso clínico, 263q

angina, 262, 263f

vasodilatação, 272

Antagonistas dos leucotrienos, 723.e3

Antagonistas dos receptores adrenérgicos, 187-192

Antagonistas dos receptores da glicoproteína IIB/IIIA, 304

Antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos, 348, 349q, 350

Antagonistas dos receptores H₂, 723.e4

Antagonistas dos receptores α -adrenérgicos, 182-183, 187-189, 188t, 189q

ação, 188t

efeitos adversos, 189

não seletivos, 187-189

uso clínico, 189, 189q

Antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos, 723.e2

hipertensão, 277-278, 279t

para a hipertrofia benigna da próstata, 366

Antagonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, 391, 577

Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, 182-183, 188t, 190-192, 191q, 257, 262, 723.e2

ação antiarrítmica, 256

ações, 188t, 190-191, 190f

e etnia, 134

efeitos adversos, 191-192, 258

hipertensão, 277, 279t

infarto do miocárdio, 255

insuficiência cardíaca, 280

taquicardia, 209

uso clínico, 191, 191q, 258q

angina, [262](#)

ansiedade, [538](#)

tremor patológico, [184-187](#)

uso no esporte, [707q](#)

Antagonistas muscarínicos inalados, [723.e3](#)

Antagonistas- α_1 , seletivos, [189](#)

Antagonistas- α_2 , seletivos, [189](#)

Antazolina, [332](#)

Antiácidos, [371](#), [723.e4](#)

uso clínico, [370q](#)

Antiandrogênicos, [431-432](#), [687](#), [687q](#), [723.e5](#)

uso clínico, [431q](#)

Antibióticos

antifúngicos, [655](#)

citotóxicos, [679](#), [681t](#), [685](#), [685q](#)

e varfarina, [300](#) *See also* [Quimioterapia](#)

injeção intratecal, [111-112](#)

polieno, [620](#)

uso clínico, choque, [281](#)

Antibióticos macrolídeos, [626](#), [635](#)

ações/efeitos, [636q](#)

efeitos adversos, [635](#)

espectro antibacteriano, [635](#)

farmacocinética, [635](#)

interações farmacológicas, [437-438](#)

mecanismos de ação, [628t](#), [635](#)

Antibióticos poliênicos, [620](#), [723.e7](#)

Antibióticos β -lactâmicos, [620q](#), [630-632](#), [633q](#)

ações/efeitos, [617](#)

estrutura, [631f](#)

inativação de, [623](#)

mecanismos de ação, [628t](#)

resistência, [624](#)

Anticoagulantes orais, [723.e3](#)

efeitos adversos, [300](#)

fatores que diminuem o efeito dos, [300](#)

uso clínico, [301q](#)

Anticolinesterásicos, [171](#), [174t](#), [175q](#), [723.e1](#)

ação, [173f](#)

curta ação, [172](#)

duração intermediária, 172

efeitos, 172-174

irreversíveis, 172

uso clínico, 175q

Anticonvulsivantes

e HLAB*1502, 140 *See also* [Fármacos antiepilépticos](#)

Anticorpos, 650

e basófilos, 87

e citotoxicidade, 87

e complemento, 87

e fagocitose de bactérias, 87

e mastócitos, 87

Anticorpos monoclonais, 710-711, 723.e8

efeitos adversos, 701

fármacos anticâncer, 680, 681t, 687, 688q, 688f

humanizados, 710, 711f

quiméricos, 710, 711f

segunda geração, 711t

Anticorpos policlonais, 710

Antiespasmódicos, 723.e4

Antiestrogênios, 429, 429q, 686-687, 723.e5

uso clínico, 429q

Antígenos de histocompatibilidade (tipos de HLA), 386

Anti-histamínicos, 374t, 723.e4

Anti-imunoglobulina E, 723.e3

Antimetabólitos, 679, 681t, 683-684, 684q, 723.e7-723.e8

teratogenicidade, 699

Antimoniais, 723.e7

Antimoniato de meglumina, 668

Antimônio, 672

Antimuscarínicos, 374t

Antioncogênicos, 677

Antioxidantes, 288

Antiporte, 23

Antiprogestagênios, 430, 430q, 723.e5

uso clínico, 430q

Antitrombina III, 293

Antraciclinas, 685

Apaf-1 *See* [Fator de ativação da protease apoptótica-1](#)

Aparelho justaglomerular, 270, 355, 356f

Aparelhos intrauterinos, 115

APCs *See* [Células apresentadoras de antígeno \(APCs\)](#)

Aplasia pura dos glóbulos vermelhos (PRCA), [314f](#)

ApoA-I Milano, [288](#)

ApoE4, [488-489](#)

Apoferritina, [310](#)

Apomorfina, [723.e5](#)

barreira hematoencefálica e, [112-113](#)

uso clínico, [437, 495](#)

Apoproteína, [286](#)

Apoptose, [71-73, 73q, 484-485, 693](#)

alterações morfológicas na, [71](#)

e desenvolvimento de câncer, [677-678](#)

implicações fisiopatológicas da, [73-75](#)

microRNAs e, [73](#)

perspectivas terapêuticas, [75](#)

principais envolvidos na, [71-72](#)

vias para, [72-73, 72f](#)

Apoptossomo, [73](#)

Aprepitanto, [375, 723.e4](#)

Apresentação do antígeno, [83](#)

Aprisionamento de íons, [103-104, 123](#)

Aquaporinas, [102](#)

Araquidonato, [214, 214q](#)

Área postrema, [200, 473, 520](#)

Área sob a curva (AUC), [110](#)

Área tegmentar ventral (VTA), [600-601](#)

Arecolina, [594](#)

Arenavírus, [650](#)

Aripiprazol

ação, [565](#)

características, [563t-564t](#)

uso clínico, [586, 587q-588q](#)

Arrestinas, [39](#)

Arsênico, [672](#)

Arteméter, [665](#)

estrutura, [663f](#)

Artemisinina, [662, 665, 666q, 723.e7](#)

estrutura, [663f](#)

Artérias, [265](#)

Artérias de resistência, [145](#)

Arteriolas, [265](#)

Artesunato, [665](#), [666q](#)

Articaína, propriedades, [532t](#)

Artrite psoriásica, [338](#)

Artrite reumatoide, [321f](#), [325](#)

Artrite reumatoide juvenil (ARJ), [326t](#)

Ascaris lumbricoides, [671](#)

Asma, [345](#), [346f](#), [347q](#)

- adenosina e, [209-210](#)
- agonistas β_2 , [184-187](#)
- aguda severa, [348f](#), [351](#)
- características, [345](#)
- e óxido nítrico, [244](#)
- estado de mal asmático, [345](#)
- fármacos usados para tratar e prevenir, [348-351](#)
 - agentes anti-inflamatórios, [350-351](#), [352q](#)
 - broncodilatadores, [348-350](#), [349q](#)
- fase imediata, [346](#), [346f](#)
- fase tardia, [346-348](#), [346f-347f](#)
- patogênese, [345-348](#)
- sensível à aspirina, [322](#), [348](#)

Asparaginase, efeitos adversos, [701](#)

Aspartato, [454](#)

Aspergillus fumigatus, [654t](#)

Aspergillus, [653](#)

Aspergilose broncopulmonar alérgica, [653](#)

Astemizol, [656](#)

Astrócitos, [450](#)

Atavoquona, uso clínico, malária, [665-666](#), [666q](#)

“Atenção seletiva”, [559](#)

Atenolol, [190](#), [723.e1](#)

Aterogênese, [285-286](#), [607](#)

Aterosclerose, [285-292](#), [610](#)

- fármacos, [723.e3](#)

Ativação da ciclase, [273](#)

Ativador de plaminogênio tipo uroquinase, [304](#)

Ativador do plasminogênio, [304](#)

Ativador do plasminogênio tecidual (tPA), [295-296](#), [723.e3](#)

Ativadores dos canais de K^+ , [723.e2](#)

Atividade marca-passo ectópica, [249-250](#)

Atividade vagal, [253](#)

Atomoxetina, 194, 572, 582, 586, 591q, 592

ação, 195q

Atordoamento do miocárdio, 250

Atorvastatina, 289, 723.e3

Atosibana, 436, 436q, 723.e5

Atovaquona, uso clínico

malária, 662

pneumocystis, 669

Atoxyl, 672

ATP *See* Adenosina trifosfato (ATP)

Atracúrio, 167, 171q, 723.e1

características, 168t

efeitos adversos, 168

farmacocinética, 169

Átrio, 247

Atrofia da pele, 340

Atropina, 143, 155, 163-164, 597, 723.e1

efeito

no sistema nervoso central, 165

taquicardia, 164

eliminação, 360

uso clínico, 255t, 377

Aurotiomalato de sódio, 327

Automedicação, 598

Aventureiro, 598

Avermectinas, 621, 621q, 674

Axitinibe, 688

Azacitidina, 684

Azatioprina, 328-329, 723.e3

metabolismo, 119-120

teratogenicidade, 699

uso clínico, 378

Azelastina, 332

Azidotimidina *See* Zidovudina

Azitromicina, 635

ações/efeitos, 636q

espectro antimicrobiano, 635

farmacocinética, 635

uso clínico, 669

Azóis, 620, 621q, 654-656, 723.e7

Aztreonam, 632, 633q

B

Bacillus, [627t](#)

Bacitracina, [617](#)

Baclofeno, [456f](#), [464](#), [465q](#), [723.e5-723.e6](#)

injeção intratecal, [111-112](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Bactérias, [615](#)

conjugação, [622](#)

descoberta de, [1](#)

diminuição do acúmulo de fármaco em, [623-624](#)

genes de resistência, [622](#)

patogênicas clinicamente significativas, [627t](#)

transdução, [623](#)

transformação, [623](#)

“Bala mágica”, [6](#)

Balanço negativo de cálcio, e glicocorticoides, [411-412](#)

Balsalazida, [378](#)

Barbeiro, [667](#)

Barbitúricos

como anestésicos, [498](#)

como modulador GABA, [464](#)

dependência, [599t](#)

interações medicamentosas, [437-438](#)

tolerância, [18](#)

Barreira hematoencefálica, [112-113](#), [113f](#), [452](#)

Barreira Weismann, [708](#)

Basiliximabe, [329](#), [330t](#)

Basófilos

e anticorpos, [87](#)

histamina nos, [212-213](#)

na resposta imune inata, [83](#)

Batracotoxina, [58](#)

Bax, [484-485](#)

BAY41-2272, [273](#)

BAY K, 8644, [262-263](#)

BCR-ABL1, [141](#)

Beclometasona, [351](#), [723.e3](#)

Beladona, [163-164](#)

Belatacept, [330t](#)

Belimumabe, 330t

Bendramustina, 682

Bendroflumetiazida, 363, 723.e2, 723.e4

uso clínico, 363q

Benperidol, 568q

Benserazida, 493

Benzbromarona, 331

Benzilpenicilina, 626, 630, 630q, 633q, 723.e7

Benzilpenicilina benzatina, 631

Benzilpiperazina (BZP), 594

Benzimidazóis, 672

ações/efeitos, 621, 621q

resistência, 674

Benzocaína

aspectos químicos, 530

farmacocinética, 533

Benzodiazepínicos, 538-542, 543q, 723.e6-723.e7

ação, 549

agonistas inversos, 540

antagonistas, 540

canal dependente, 22

características, 539t

dependência, 599t

efeitos adversos, 541-542

durante o uso terapêutico, 542

potencial abuso, 542

tolerância e dependência, 542

toxicidade aguda, 542

efeitos farmacológicos e usos, 540-541

efeitos nos receptores GABA, 462-464

farmacocinética, 541

interação do receptor GABA, modelo, 540f

mecanismo de ação, 538-540

mediador endógeno benzodiazepínico-símile, 541

propriedades, 550t

seletividade da subunidade α , 540t

uso clínico

distúrbios bipolares, 586

doença de Parkinson, 495

Benzopireno, metabolismo hepático, 119, 119f

Benzotiazepinas, 262

Benzotropina, [566](#)

Beractanto, [353](#)

Beta-histina, [375](#)

Betanecol, [161](#)

Betanidina, [194](#)

Bevacizumabe, [71](#), [687](#), [688q](#), [723.e8](#)

Bexaroteno, [689](#)

Bezafibrato, [290](#)

Bezoar, [372](#)

Bicalutamida, [687](#), [723.e5](#)

Bicarbonato, [357](#)

Bicarbonato de sódio, [366](#)

Bicuculina, [462-463](#), [465q](#), [541](#), [723.e5-723.e6](#)

Biguanidas, [388](#), [723.e4](#)

ação, [388](#)

efeitos adversos, [388](#)

mecanismo, [388](#)

uso clínico, [388](#)

Bilastina, [332t](#)

Billy whizz *See* [Anfetaminas](#)

Biodisponibilidade, [110](#), [112q](#), [125-126](#)

Bioensaio, [91-94](#), [94q](#)

desenho, [93-94](#)

padrões, [92-93](#), [94f](#)

princípios gerais, [92-94](#)

sistemas de testes, [91-92](#)

Bioequivalência, [110](#), [125-126](#)

Biofármacos, [3](#), [329-330](#), [708-711](#), [721](#)

anticorpos monoclonais, [710-711](#)

antivirais, [648t](#), [650](#)

definição de, [709q](#)

farmacologia, [710-711](#)

polipeptídeos, [709-710](#)

primeira geração, [709](#)

proteínas, [709-710](#)

segunda geração, [709](#), [709t](#)

terceira geração, [709](#)

uso potencial, [709q](#)

Biologia molecular e peptídeos, [222](#)

Biológicos, [708](#)

Bioquímica, emergência da, [2](#)

Biossimilares, [711](#)

Biotecnologia

definição de, [4](#)

emergência da, [3](#)

Bisacodil, [376](#)

Bisfosfonatos, [444-445](#), [445q](#)

efeitos adversos, [445](#)

estrutura, [444f](#)

farmacocinética, [445](#)

mecanismo de ação, [445](#)

uso clínico, [445](#), [445q](#)

Bismuto (quelato)

efeitos adversos, [372](#)

proteção da mucosa gástrica, [372](#)

uso clínico, [370q](#)

Bisoprolol, [280](#), [723.e1-723.e2](#)

Bitopertin, [461](#), [561](#)

Bivalirudina, [299](#)

Blastomyces dermatides, [654t](#)

Bleomicina, [685](#), [685q](#), [723.e8](#)

Bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs)

hipertensão, [279t](#)

infarto do miocárdio, [255](#)

insuficiência cardíaca, [280](#)

vasodilatação, [274t](#), [276](#)

Bloqueadores seletivos dos canais de sódio, [723.e6](#)

Bloqueadores β , [723.e2](#)

Bloqueio cardíaco, [250](#)

Bloqueio de despolarização, [160-161](#), [161f](#), [169](#)

Boas práticas clínicas, [721](#)

Boas práticas de laboratório (GLP), [720](#)

Bócio

exoftálmico, [421](#)

simples, não tóxico, [421](#)

tóxico nodular, [421](#)

Bócio exoftálmico, [421](#)

Bociogênicos, [421](#)

Bócio nodular tóxico, [421](#)

Bordetella, [627t](#)

Bortezomibe, [75](#), [689](#)

Bosentana, [723.e2](#)

“Botões do oriente”, 668

Boyle, Robert, 1

Bradycardia, 248

como efeito secundário dos antagonistas do receptor β , 191

efeitos de opioides, 520

induzida pelo suxametônio, 170

Bradicinina, 224-226, 226q, 514, 514f, 723.e1

ações, 225-226

antagonistas, 225f

e síndrome carcinoide, 205-206

estrutura, 225f

fonte de, 224-225

formação de, 224-225, 225f

inativação de, 225

metabolismo de, 225

papel na inflamação, 225-226

receptores, 225

resposta aos neurônios aferentes nociceptivos, 515f

BRCA1/BRCA2, 676

Brentixumabe, 687

Bretílio, 194

Brivaracetam, 555-556

ação, 552

“Brochura do investigador”, 720

Brometo de metilnaltrexona, 520, 526

barreira hematoencefálica, 113

Bromocriptina, 723.e4-723.e5

ações, 202, 560

efeitos na secreção da prolactina, 405

para gigantismo, 405

propriedades, 202t

uso clínico, 406q, 472, 493-495

Broncoconstrição

como efeito adverso dos antagonistas dos receptores β , 191

como efeito dos antagonistas muscarínicos, 165

como efeito dos opiodes, 520

óxido nítrico, 242

Broncodilatadores

administração inalatória, 111

para a asma, 348-350, 349q

para a doença pulmonar obstrutiva crônica, 353

“Bronquite”, [352](#)

Brucella, [627t](#)

Brugia malayi, [671-672](#)

Buchheim, Rudolf, [1](#)

Budesonida, [351](#)

Bumetanida, [361](#), [723.e4](#)

Bupivacaína, [723.e6](#)

efeitos, [532-533](#)

injeção intratecal, [111-112](#)

propriedades, [532t](#)

uso clínico, [535q](#)

Buprenorfina, [516f](#), [517q](#), [518](#), [522t](#), [525](#)

administração, [110](#)

uso clínico, [378](#)

uso clínico da, para dependência opioide, [603q](#)

Bupropiona, [572](#), [582](#), [582q](#), [723.e6](#)

características, [574t-576t](#)

estilo de vida, [703](#)

para dependência de etanol, [610q](#)

uso clínico, [586](#)

para cessação tabágica, [607](#)

para dependência tabágica, [603q](#)

Bupiriona, [475q](#), [538](#), [543](#), [543q](#), [723.e6](#)

para ansiedade, [474](#)

Busserrelina, [432](#), [686](#), [723.e5](#), [723.e8](#)

Bussulfano, [682](#), [723.e8](#)

Butilbrometo de hioscina, [163-164](#)

Butirilcolinesterase (BuChE), [171-172](#), [175q](#)

Butoxamina, [188t](#)

C

C1 esterase, [352](#)

C3a, [82](#)

C5a, [80-82](#)

Cabazitaxel, [685-686](#)

Cabergolina, [405](#), [472](#), [494-495](#)

Cadeias paravertebrais, [144-145](#)

Cádmio, teratogenicidade, [700](#)

Cafeína, [590t](#), [591q](#), [723.e1](#), [723.e6](#)

ação/efeitos, [210](#), [477](#), [480q](#), [594](#)

estilo de vida, [703](#), [704q](#), [704t](#)

uso no esporte, [705t](#), [706](#), [707q](#)

Calazar, [668](#)

Calcifediol, [442](#)

Calciferol *See* [Vitamina D](#)

Calcineurina, [327-328](#)

Cálcio

e excitotoxicidade, [484](#)

intracelular, [35](#)

metabolismo, [441](#), [442f-443f](#)

nos ossos, [439](#)

Cálcio intracelular, [35](#)

Cálcio (íons)

ativação do receptor, [54f](#)

contração muscular, [60-62](#)

e calmodulina, [53-54](#)

mecanismo de entrada, [50-52](#)

mecanismo de extrusão, [53](#)

mecanismo de liberação, [53](#)

na liberação de mediadores químicos, [63](#)

regulação, [50-54](#), [51f](#), [54q](#)

transporte iônico epitelial, [64-66](#)

Calcipotriol, [341-342](#)

Calcitonina, [418](#), [443](#), [447](#), [723.e5](#)

ação, [443](#)

efeitos adversos, [447](#)

no metabolismo ósseo, [441](#)

uso clínico, [447q](#)

analgesia, [529](#)

vias de administração, [111](#)

Calcitonina de salmão, [444](#)

Calcitriol, [341-342](#), [358](#), [442](#), [446](#)

ações, [443](#)

no metabolismo do fosfato, [441](#)

Cálculos biliares, [378](#)

Calicreína, [224-225](#), [226q](#), [304](#)

Calicreína tecidual, [225](#)

Calidina, [224](#), [513](#)

Calmodulina, [53-54](#)

Calomelano, [1](#)

Calpaínas, [484](#)

Calvíce, [338](#)

Camada basal, [335-336](#)

Camada córnea, [335-336](#)

Camada de peptidoglicana, [626](#)

Camada espinhosa, [335-336](#)

Camada lúcida, [336](#)

Camptotecinas, [686](#)

Campylobacter spp., [377](#), [627t](#)

Canabidiol, [231](#)

estilo de vida, [703](#)

Canabinoides, [231-236](#), [374t](#), [399](#), [459](#), [723.e1](#)

derivados de plantas, [231-232](#)

aspectos analíticos, [231](#)

dependência, [232](#)

efeitos adversos, [231-232](#)

farmacocinética, [231](#)

tolerância, [232](#)

efeitos farmacológicos, [231](#)

receptores, [232-233](#)

agonistas, [235](#), [236q](#)

antagonistas, [235](#), [236q](#)

ativação, [235](#)

CB₁, [232](#), [233f](#)

antagonistas, [235](#)

CB₂, [232](#)

clonagem, [235](#)

sintéticos, [235](#)

uso clínico, [235-236](#)

analgesia, [528](#)

antiêmese, [375](#)

Canabinol, [231](#)

Canais ativados por voltagem, inativação de, [47](#)

Canais catiônicos operados por ligantes (LGC), [51f](#)

Canais de cálcio

coração, [247](#)

dependentes de ligante, [46](#), [51-52](#)

dependentes da voltagem, [50-51](#), [52t](#)

efeito dos fármacos antiepilépticos nos, [552](#)

funções, [52t](#)

operados por armazenamento, [46](#), [52](#), [52t](#)

tipo L *See* [Canais de cálcio tipo L](#)

tipo N *See* [Canais de cálcio tipo N](#)

tipos de, [52t](#)

tipo T *See* [Canais de cálcio tipo T](#)

Canais de cálcio dependentes de voltagem (VDCC), [247](#), [485f](#)

Canais de cálcio operados por armazenamento (SOCs), [52](#)

Canais de cálcio operados por voltagem (VGCC), [50-51](#), [51f](#), [233](#)

Canais de cálcio sensíveis ao ATP – insensíveis (ASCI) à fosfolipase A₂, [382](#)

Canais de cálcio tipo-L, [51](#), [52t](#)

bloqueadores, [257](#)

coração, [247](#)

no músculo cardíaco, [60-61](#)

no músculo liso, [61-62](#)

Canais de cálcio tipo N, [51](#), [52t](#)

Canais de cálcio tipo T, [51](#), [52t](#)

Canais de cloro ativados pelo cálcio, [46](#)

Canais de potássio, [58-60](#)

anestésicos locais e fármacos que afetam os, [723.e6](#)

ativadores, [262](#), [272](#), [272f](#)

ativados por cálcio, [46](#)

controlados por voltagem, [59](#)

domínios de dois poros, [500](#)

efeitos dos anestésicos gerais nos, [500](#)

potencial de ação e, [55](#), [55f-56f](#)

sensíveis ao ATP, [46](#), [382](#)

tipos e funções, [59t](#)

Canais de potássio ativados pelo cálcio, [46](#)

Canais de potássio retificadores de influxo, [59-60](#)

Canais de potássio retificadores de influxo sensível à proteína G (GIRK), [232](#), [233f](#)

Canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}), [46](#), [272f](#), [382](#)

Canais de potencial receptor transitório (TRP), [513](#), [514t](#)
uso clínico, [529](#)

Canais de sódio, [56-58](#)

agentes que afetam a operação, [535](#)

anestésicos locais e fármacos que afetam os, [723.e6](#)

ativação, [256](#)

efeitos dos fármacos antiepilépticos nos, [550-552](#)

excitação e, [55](#), [55f](#)

fármacos que afetam, [535](#)

inativação, [262](#)

potencial de ação e, [56f](#)

Canais de sódio epiteliais (ENaCs), [65](#)

Canais iônicos, [22-23](#), [23f](#)

arquitetura molecular, [46-47](#), [46f](#)

cálcio *See* [Canais de cálcio](#)

como alvos da proteína G, [33](#), [35](#)

como alvos farmacológicos, [45-47](#)

dependentes de ligantes *See* [Canais dependentes de ligantes](#)

dependentes de voltagem *Ver* [Canais iônicos específicos](#)

efeitos dos anestésicos gerais no, [499-500](#), [499f](#)

excitação e, [54](#), [57f](#), [60q](#)

farmacologia, [47](#), [47f](#)

modulação pré-sináptica, [149](#)

operação, [45-46](#)

seletividade, [45](#)

Canais iônicos ácido-sensíveis (ASICs), [57f](#)

Canais operados por ligantes, [24](#), [25f](#), [26-27](#), [27t](#), [28q](#), [45-46](#), [51-52](#)

estrutura, [26f](#)

estrutura molecular, [26-27](#), [28f](#)

mecanismo de abertura, [27](#), [29f](#)

mutações, [48](#)

Canais operados por voltagem, [22](#), [45](#)

cálcio *See* [Canais de cálcio operados por voltagem](#)

estados funcionais, [56](#), [58f](#)

potássio *See* [Canais de potássio operados por voltagem](#)

sódio, domínios de ligação aos fármacos, [47f](#)

Canal de Schlemm, [162-163](#), [163f](#)

Canal iônico M2, [649](#)

Câncer, [676](#)

efeitos do tabaco no, [606](#)

geneterapia para, [714-715](#), [715q](#)

patogênese, [676-679](#), [678f](#), [680q](#) *Ver* Tipos específicos

terapia farmacológica *See* [Fármacos anticâncer](#)

Cancro da mama, [676](#)

Candesartan, [274t](#), [276](#), [723.e2](#)

Candida albicans, [654t](#)

Candidatos a fármacos, [720](#)

Candidíase, [653](#)

Cannabis, [232q](#)

aspectos analíticos, [231](#)

aspectos farmacológicos, [231](#)

dependência, [232](#), [599t](#)

disfunção erétil, [437](#)

efeitos adversos, [231-232](#)

estilos de vida, [703](#), [704t](#)

farmacocinética, [231](#)

tolerância, [232](#)

uso clínico, [557](#)

Canrenona, [363](#)

Capacidade de ligação ($B_{\text{máx}}$), [8-9](#)

Capecitabina, [684](#)

Capilares, [265](#)

Capreomicina, [639](#), [639q](#)

efeitos adversos, [639](#)

para tuberculose, [638](#)

Caprilideno, [491](#)

Capsaicina, [513](#), [723.e6](#)

Capsídeo, [642](#)

Cápsula de Bowman, [355-356](#)

Cápsulas, absorção intestinal, [109-110](#)

Captopril, [723.e2](#)

vasodilatação, [274t](#), [275](#)

Carbacol, [158](#), [162](#), [723.e1](#)

Carbamazepina, [723.e6](#)

ação, [550-552](#)

aspectos farmacocinéticos, [552](#)

efeitos adversos, [552-553](#), [700](#)

efeitos no hormônio antidiurético, [408](#)

e HLAB*1502, [140](#)

e isoniazida, [638](#)

interações medicamentosas, [350](#), [434](#), [437-438](#)

na gravidez, [557](#)

na indução de enzimas microssômicas, [119](#)

propriedades, [550t](#)

teratogenicidade, [697t](#), [700](#)

uso clínico, [552-553](#), [556q](#)

distúrbio bipolar, [586](#), [587q-588q](#)

dor neuropática, [527](#), [527q](#)

Carbamil, [172](#)

Carbapenens, [623](#), [632](#), [633q](#)
mecanismo de ação, [628t](#)

Carbenicillin, [113](#)

Carbenoxolone, [415](#)

Carbidopa, [192](#), [193t](#), [195q](#), [493](#), [723.e5](#)

Carbimazol, [422](#), [422f](#), [701](#), [723.e5](#)
efeitos adversos, [693q](#), [702q](#)

Carbonato de cálcio, [447](#)

Carboplatina, [682-683](#)

Carboprostá, [219q](#), [436q](#)

Carboxilação, [222](#)

Carcinogênese, [696](#), [696q](#)
medida da, [696-697](#)
sequência de eventos na, [696f](#)

Carcinogenicidade, de fármacos anticâncer, [679](#)

Carcinogênios, [676](#), [698q](#)

Carisbamato, [555](#)

CAR *See* [Receptor androstano constitutivo \(CAR\)](#)

Carmustina, [682](#)

Carreador de soluto (SLC), [102](#)

Carvão vegetal ativado, [723.e8](#)

Carvedilol, [188t](#), [723.e2](#)
ação, [189](#)
uso clínico, [191](#), [280](#)

Casca de cinchona, [1](#)

Caspases, [72](#), [72f](#)

Caspofungina, [655](#)

Cassetes de genes, [622](#)

Ca²⁺-ATPase de membrana plasmática (PMCA), [51f](#)

Catabolismo, [116](#)

Catalase, [485-486](#)

Catalepsia, [592](#)

Catecolaminas, [177](#), [181-182](#)

- captura, [181t](#), [182](#) Ver Catecolaminas específicas
- degradação, [182](#), [183f](#)
- estrutura, [178f](#)
- hipótese da depressão, [468](#)

Catecol-O-metil transferase (COMT), [182](#), [468-469](#), [469f](#)

Catepsina K, [439-441](#)

Catina, [594](#)

Catinona, [594](#)

- dependência, [599t](#)

Catumaxomabe, [687](#)

Caveolina, [237](#)

CCR5, [645](#), [649](#), [651](#)

Cdks See [Quinases dependentes de ciclina \(cdks\)](#)

Cefaclor, [633q](#)

Cefadroxila, [632q](#), [723.e7](#)

Cefalosporinas, [623](#), [631-632](#), [633q](#), [723.e7](#)

- ações/efeitos, [617](#)
- efeitos adversos, [632](#)
- eliminação, [360](#)
- farmacocinética, [632](#)
- mecanismo de ação, [628t](#)
- uso clínico, [632q](#)

Cefamandol, [623](#)

Cefamicina, [631-632](#), [633q](#)

Cefotaxima, [632](#), [632q](#), [723.e7](#)

Cefradina, [632](#)

Ceftriaxona, [632](#), [632q](#), [723.e7](#)

Cefuroxima, [632](#), [632q-633q](#)

“Cegueira dos rios”, [671-672](#)

Celecoxibe, [318t](#), [324-325](#)

efeitos adversos, [692-693](#)

efeitos no trato gastrointestinal, [369](#)

Célula(s)

apoptose *See* [Apoptose](#)

defesa do hospedeiro, [78-90](#)

divisão, [67](#)

interação com fatores de crescimento e matriz extracelular, [69-70](#), [71q](#)

proliferação, [67-70](#)

implicações fisiopatológicas, [73-75](#)

regeneração, [74](#)

remoção, [71-73](#)

reparação e regeneração, [73](#), [74q](#)

Células A, [384](#)

Células apresentadoras de antígeno (APCs), [83-84](#)

Células B, [83](#), [381-382](#)

Células cancerosas

características especiais, [677-679](#)

controle dos vasos sanguíneos relacionados com tumor, [678](#)

dediferenciação e perda de função, [678](#)

expressão da telomerase, [678](#)

gênese, [676-677](#)

invasividade, [678](#)

metástase, [678-679](#)

proliferação descontrolada, [677-678](#)

resistência à apoptose, [678](#)

Células CD4⁺, HIV/AIDS, [643f](#), [645](#), [646f](#)

Células CD4⁺ Th1 ativadoras de macrófagos, [87-88](#)

Células D, [368](#), [380](#)

Células da glândula do sistema endócrino, excitação e, [54](#)

Células da microglia, [450](#)

Células de Langerhans, [83](#), [335](#)

Células de mamíferos, [709](#)

Células de memória, [85](#)

Células dendríticas

na resposta imune inata, [83](#)

TLRs e, [79](#)

Células de ovário de *hamster* chinês (CHO), [709](#)

Células de Sertoli, [426-427](#)

Células “em repouso”, [55](#)

equilíbrio iônico de, [55f](#)

Células endoteliais vasculares

na resposta imune inata, [82f](#), [83](#)

remodelação óssea, [439](#)

Células enterocromafins, [197](#), [372](#)

Células espumosas, [285](#)

Células estaminais, [74-75](#)

Células fagocíticas, [87](#)

Células G, [368](#)

Células gliais, [450](#)

Células *natural killer* (NK), [643](#)

na resposta imune adaptativa, [84](#)

na resposta imune inata, [83](#)

Células oxínticas, [367](#)

Células parietais, [367-368](#)

Células pépticas, [367](#)

Células plasmáticas, [85](#)

Células PP, [380](#)

Células precursoras de T-auxiliares (*helper*) (Thp), [84](#)

Células progenitoras, [74](#)

Células quiescentes, [67](#)

Células T, [83](#)

ativação de, pela APC, [86f](#)

auxiliares (*helper*) See [Células T-auxiliares \(*helper*\)](#)

citotóxicas, [87](#)

na asma, [345-346](#)

Células T-auxiliares (*helper*), [84](#), [228](#)

asma, [345-346](#)

CD4⁺ See [Linfócitos T-auxiliares \(*helper*\) CD4⁺](#)

interações hospedeiro-parasita, [658](#)

proliferação clonal de, [328q](#)

Th1, [674](#)

Th2, [674](#)

Células T citotóxicas, [87](#)

Células Th0, [84](#)

Células Th See [Células T-auxiliares \(*helper*\)](#)

Células-tronco adultas, [74](#)

Células-tronco embrionárias, [74](#)

Cérebro, [376](#)

Certolizumabe pegol, [330t](#)

Cestódeos, [671](#)

Cetamina, [499](#), [502-503](#), [502t](#), [503q](#), [527q](#), [528](#), [590t](#), [595-596](#), [597q](#), [723.e5](#)

ação, [561](#)

bloqueador do receptor NMDA, [458-459](#)

classificação, [452](#)

como antidepressivo, [585](#)

como bloqueador da ligação receptor-resposta, [17](#)

dependência, [599t](#)

efeitos farmacológicos, [501q](#)

efeitos no sistema cardiovascular, [500](#)

efeitos no sistema respiratório, [501](#)

uso clínico, distúrbio bipolar, [586](#)

Cetirizina, [332t](#), [723.e1](#)

Cetoconazol, [410](#), [655-656](#)

efeitos adversos, [656](#)

inibição P450, [118-119](#)

Cetoprofeno, [318t](#)

Cetorolaco, [318t](#)

Cetotifeno, [332](#), [332t](#), [723.e1](#)

Cetuximabe, [687](#)

Cevimelina, [161](#)

CGRP *See* [Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina \(CGRP\)](#)

Chlamydia, [627t](#), [633](#)

Choque, [280-281](#), [281f](#)

fármacos utilizados no, [723.e2](#)

Choque anafilático, [701](#)

Cicatrização, [74](#), [74q](#)

Cicatrização de feridas, toxicidade de fármacos anticâncer e, [679](#)

Ciclesonida, [351](#)

Ciclinas, [67](#)

no ciclo celular, [69f](#)

Ciclizina, [332t](#), [373-375](#), [723.e1](#), [723.e4](#)

Ciclo celular, [67-69](#), [69q](#), [69f](#)

fases, [68f](#)

inibição, [68-69](#)

microRNAs e, [73](#)

pontos de controle, [67](#)

regulação, [75](#)

reguladores negativos, [68-69](#)

reguladores positivos, [67-68](#)

transdutores, [677](#)

Ciclo do ácido tricarboxílico, [616](#)

Ciclo do fosfatidilinositol (PI), [36f](#)

Ciclofilina, [327-328](#)

Ciclofosfamida, [682](#), [723.e8](#)

ação, [114-115](#)

estereosseletividade, [118](#)

interações medicamentosas, [329](#)

teratogenicidade, [699](#)

toxicidade urinária, [119-120](#)

Ciclo menstrual, [425](#), [426f](#)

Ciclo-oxigenase (COX), [214](#)

COX-1, [214-217](#), [317](#), [320f](#)

COX-2, [214-217](#), [317](#), [320f](#), [692-693](#)

Ciclopentolato, [163-164](#)

Cicloplegia, [165](#)

Ciclopropano, [499](#)

Ciclosporina, [87](#), [327-328](#), [656](#), [719-720](#), [723.e3](#)

e dislipidemia, [288](#)

Ciclosserina, [639](#), [639q](#)

ação/efeitos, [617](#)

efeitos adversos, [639](#)

para a tuberculose, [638](#)

Ciclotiazida, [461](#)

Ciglitazona, [390](#)

Cilastatina, [632](#), [633q](#)

Ciliados, [658](#), [659t](#)

Cimetidina, [213](#), [370](#), [370f](#), [723.e1](#), [723.e4](#)
reações farmacológicas, [437-438](#)

Cinacalcete, [447](#), [723.e5](#)

Cinarizina, [332t](#), [373-375](#)

“Cinchonismo”, [664](#)

Cinética de ordem zero, [130](#)

Cinética de primeira ordem, [127](#)

Cinética de saturação, [130-131](#), [130f-131f](#)

Cininogênio, [226q](#)

Cininogênio de alto peso molecular, [225f](#)

Cinoxacina, [620](#)

Ciproeptadina, [332t](#)
no controle da enxaqueca, [205t](#)
no controle da síndrome carcinoide, [206](#)

Ciprofibrato, [290](#)

Ciprofloxacina, [620q](#), [635](#), [637q](#), [723.e7](#)
ações/efeitos, [620](#)
espectro antibacteriano, [635-636](#)
farmacocinética, [636-637](#)
interações medicamentosas, [350](#)
resistência, [624](#)
tuberculose, [638](#)
uso clínico, [634q](#)

Ciproterona, [431-432](#), [431q](#), [686-687](#), [723.e5](#)

Circulação entero-hepática, [122](#)

Cirrose (hepática)
efeitos do etanol, [609-610](#)
e óxido nítrico, [243-244](#)

Cirurgia bariátrica, para obesidade, [399](#)

Cisaprida, [201](#)

Cisplatina, [375](#), [682](#), [684](#), [723.e8](#)

Cisteinil-leucotrienos, [346-348](#)

Citalopram, [572](#), [574t-576t](#), [577](#), [579q](#)

Citarabina, [684](#), [684q](#), [723.e8](#)

ação, [684f](#)

Citocinas, [226-229](#), [227t](#), [229q](#), [329-330](#), [451t](#), [723.e1](#)

classificação, [226-228](#)

inibição da síntese por vírus, [644](#)

na remodelação óssea, [441](#)

Citocromo *c* oxidase, [240](#)

Citoplasma, [615-616](#)

Citrato, [365](#)

Cladribina, [684](#)

Claritromicina, [635](#), [723.e4](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [636q](#)

espectro antimicrobiano, [635](#)

farmacocinética, [635](#)

interação farmacológica, [350](#)

tuberculose, [638](#)

uso clínico, para toxoplasmose, [669](#)

Classificação de Vaughan Williams, [256t](#), [723.e2](#)

Clearance (CL), [125](#)

Clemastina, [332t](#)

Clembuterol

ação, [184-187](#), [185t](#)

uso no esporte, [705t](#), [707q](#)

Clindamicina, [637](#)

ações/efeitos, [636q](#), [637](#)

efeitos adversos, [637](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Clioquinol, [491](#)

Clobazam

ação, [555](#)

propriedades, [550t](#)

Clodronato, [445](#)

Clofarabrina, [684](#)

Clofazimina, [723.e7](#)

ações/efeitos, [640](#)

efeitos adversos, [640](#)

para hanseníase, [639-640](#), [640q](#)

Clofibrato, [290](#)

Clometiazol, [487](#)

uso clínico, para insônia, [544](#)

Clometiazol, [613](#)

Clomifeno, [429](#), [429q](#), [432](#), [723.e5](#)

Clomipramina, [572](#), [579-580](#), [582q](#)

características, [574t-576t](#)

interações medicamentosas, [584q](#)

Clonazepam, [543q](#), [723.e6](#)

ação, [555](#)

características, [539t](#)

propriedades, [550t](#)

uso clínico, [541](#)

via de administração, [555](#)

Clonidina, [468](#), [469q](#), [723.e1](#)

ação, [185t](#), [577](#)

hipertensão, [277-278](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Clopidogrel, [207](#), [208q](#), [210](#), [303](#), [723.e1](#), [723.e3](#)

angina instável, [254](#)

efeitos adversos, [303-304](#)

efeitos da adição da aspirina, [304f](#)

farmacocinética, [131](#), [303-304](#)

uso clínico, [304](#)

Clorambucil, [682](#), [723.e8](#)

teratogenicidade, [699](#)

Cloranfenicol, [620q](#), [634](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [636q](#)

efeito na idade, [135](#)

efeitos adversos, [635](#), [693](#), [701](#), [702q](#)

espectro antibacteriano, [634](#)

farmacocinética, [634](#)

inativação, [623](#)

resistência, [624](#)

uso clínico, [634q](#)

Cloranfenicol acetiltransferase, [623](#), [634](#)

Clordiazepóxido, [543q](#)

característica, [539t](#)

dependência alcoólica, [603q](#)

uso clínico, [613](#)

Cloreto de amônio, [365](#)

Cloreto de cálcio, [255t](#)

Cloreto de magnésio, [255t](#)

Cloreto mercurioso, [1](#)

Clorfenamina, [332t](#), [352](#)

Clorofórmio, [498](#), [723.e5](#)

Cloroquina, 327, 661-662, 666q, 723.e7

ação/efeitos, 621

administração, 663

como fármaco antirreumático modificador de doença, 326

efeitos adversos, 663

farmacocinética, 663

partição em tecido/gordura, 108

resistência, 662

uso clínico

malária, 662-663

quimioprofilaxia da malária, 661t

Clorpromazina, 491, 496-497, 562, 694, 723.e6

ação, 562

característica, 563t-564t

efeitos adversos, 567, 695q

uso clínico, 568q

variações na relação entre a dose e a concentração plasmática de, 568f

Clorpropamida, 388

Clortalidona, 363, 723.e2

Clostridium difficile, 637

Clostridium spp., 627t

Clotrimazol, 655-656

Clozapina, 701, 723.e6

ação, 562

características, 563t-564t

efeitos adversos, 567

e HLA-DQB1*0201, 140

uso clínico, 568q

Coagulação, sangue, 81f, 293-296, 296q

cascata, 293-295, 295f

fármacos que atuam, [296-301](#)

defeitos, [296-297](#)

fármacos que afetam, [301q](#)

resposta imune inata e, [80](#)

Coamoxiclave, [630q](#)

Cocaetileno, [598](#)

Cocaína, [469q](#), [590t](#), [592-593](#), [593q](#), [723.e1](#), [723.e6-723.e7](#)

ação, [193t](#), [195](#), [195q](#)

dependência, [599t](#)

e anfetamina, [471-472](#)

efeitos adversos, [593](#), [697](#)

efeitos farmacológicos, [592](#)

estilo de vida, [703](#), [704t](#)

farmacocinética, [593](#)

história, [530](#)

no sistema cardiovascular, [533](#)

no SNC, [532-533](#)

propriedades, [532t](#)

uso crônico, dependência e tolerância, [592-593](#)

uso no esporte, [705t](#), [706](#)

Coccidioides immitis, [654t](#)

Cociprindol, [340](#)

Codeína, [515-516](#), [518](#), [522t](#), [525](#), [723.e3-723.e4](#)

ações/efeitos, [520](#)

bioensaios, [94](#), [94f](#)

como opioide, [517q](#)

estrutura, [516f](#)

farmacocinética, [521-524](#)

para a motilidade gastrointestinal, [377](#)

para a tosse, [353](#)

uso no esporte, [705t](#)

Coeficiente de partição, [504](#)

Coeficiente de partição gás-sangue, [504](#)

Coeficiente de partição óleo-gás, [504](#)

Coeficiente de permeabilidade, [102](#)

Coenzima A (CoA), [159f](#)

Coenzima B₁₂, [312](#)

Colchicina, [331](#), [408](#), [723.e3](#)

Colecalciferol, [442](#)

Colecistoquinina (CCK), [367](#), [395t](#), [396-397](#)

Colesevelam, [290-291](#), [723.e3](#)

Colesterol, [286](#)

 fármacos que inibem a absorção de, [290-291](#), [291q](#)

 transporte, [286](#), [287f](#)

Colesterol colelitíase, [378](#)

Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL), [285](#)

Colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL), [285](#)

Colestiramina, [329](#), [723.e3](#)

 e varfarina, [300](#)

Cólica biliar, [378](#)

Colina acetiltransferase (CAT), [158-159](#), [489](#)

Colinesterase (ChE), [158-159](#), [175q](#)

 distribuição e função, [171-172](#)

 fármacos inibidores *See* [Anticolinesterásicos](#)

 reativação, [174-176](#)

Colírio, [111](#)

Colistimetato, [633q](#), [638](#)

Colite pseudomembranosa, [637](#)

Colite ulcerativa, [378](#), [607](#)

Coloração de Gram, [616](#), [626](#)

Comensais, [615](#), [653](#)

Compartimento extracelular, distribuição de fármacos no, [113](#)

Compartimentos

bem homogeneizados, [101](#)

fluidos corporais, [112-113](#), [112f](#)

modelo de compartimento duplo, [129-130](#), [130f](#)

modelo de compartimento simples, [128](#), [127f-129f](#)

pH, [103-104](#)

Complexo de ataque à membrana, [81](#)

Complexo de pré-Bötzinger, [520](#)

Complexo principal de histocompatibilidade (MHC), [83](#), [643](#)

Complexos de ouro, [723.e3](#)

Componente 1 da vitamina K epóxido redutase (VKORC1), [141](#), [142f](#), [299](#)

Comportamento

efeitos do etanol no, [608-609](#)

efeitos dos antipsicóticos no, [568q](#)

Comportamento alimentar, circuitos neurológicos que controlam, [394-397](#)

Composto de ouro, [327](#)

Compostos arsenicais, descoberta de, [2](#)

Compostos calcimiméticos, [447](#)

Compostos de amônio quaternário, [163-164](#)

Compostos de chumbo, [719](#)

descoberta, desenvolvimento de fármacos, [719-720](#)

otimização, no desenvolvimento de fármacos, [720](#)

produtos naturais, [719-720](#)

teratogenicidade, [700](#)

Compostos de platina, [682-683](#)

“Comprimidos para dormir”, [545q](#)

Concentração, fármacos, [125](#), [126f](#)

Concentração mínima alveolar (MAC), [498-499](#)

Concentração plasmática de equilíbrio (C_{ss}), [132q](#)

Concentração plasmática máxima, [125](#)

Conivaptan, [280](#)

Conjugado anticorpo-fármaco, [115](#)

Constante de equilíbrio de dissociação, [18](#)

Constante de velocidade de eliminação k_{e1} , [127](#)

Constrição pupilar, [162-163](#)

Constrição pupilar, efeito dos opioides, [520](#)

Consumo de oxigênio no miocárdio, [251-252](#)

Contração, muscular, [60-62](#), [63q](#)

cardíaca, [60-61](#)

esquelética, [60](#)

lisa, [61-62](#)

Contraceção de emergência, [434](#)

Contraceção, fármacos usados, [433-434](#)

oral, [433-434](#), [434q](#)

pós-coito (emergência), [434](#)

progestágenos de longa ação, [434](#)

Contraceção pós-coito (emergência), [434](#)

Contraceptivos orais, [433-434](#), [434q](#)

estilo de vida, [703](#), [704t](#)

farmacocinética, [434](#)

interações medicamentosas, [434](#)

pílula combinada, [433-434](#), [434q](#)

somente de progesterona, [434](#), [434q](#)

Contraligantes, de neutrófilos, [81](#)

Controle de gasto energético, [397](#)

Convulsões

ausências, [548](#)

como efeito adverso das metilxantinas, [349-350](#)

generalizadas, [547-548](#)

parciais, [546-547](#)

tônico-clônicas, [547-548](#)

Coração, [247-264](#)

ações dos agonistas de receptores adrenérgicos no, [184](#), [186f](#)

consumo miocárdico de oxigênio, [251-252](#)

controle autonômico, [252-254](#), [253f](#), [254q](#)

parassimpático, [253-254](#)

simpático, [252-253](#)

efeitos dos receptores adrenérgicos no, [179t](#)

efeitos no sistema nervoso autonômico, [146t](#)

fármacos que afetam o, [255-263](#)

frequência, [247-250](#)

controle, [250](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos, [164](#)

efeitos dos glicosídeos cardíacos na, [258](#)

ritmo, [247-250](#)

efeitos dos glicosídeos cardíacos, [258](#)

perturbações, [248-250](#)

Corneócitos, [335-336](#)

Corno lateral, [144-145](#)

Corpos de leucemia promielocítica, [72-73](#)

Corpos de Lewy, [492](#)

Corpúsculos de Meissner, [335](#)

Corpus luteum, [425](#), [426f](#)

Corpus striatum, [468](#)

Córtex suprarrenal, [408-415](#)

Corticosteroides

ação, [195](#)

comparação de, [409t](#)

excesso *See* [Síndrome de Cushing](#)

para asma, [348](#)

regulação de, [406f](#)

teratogenicidade, [697t](#) *See also* [Esteroides suprarrenais Mineralocorticoides](#)

uso clínico, choque, [281](#)

Corticosterona, [408-409](#)

Corticotrofina, [723.e4](#)

efeitos adversos, [701](#)

Corticotrofos, [402](#)

Cortisol *See* [Hidrocortisona](#)

Corynebacterium spp., [627t](#)

Cotinina, [605](#)

Cotransmissão, [149-151](#), [151f-153f](#)

Cotrimoxazol, [617](#), [626-627](#), [723.e7](#)

interferência na ação ou síntese de folato, [630q](#)

para *pneumocystis*, [669](#)

para toxoplasmose, [669](#)

uso clínico, [627q](#), [634q](#)

Couve-de-bruxelas, [118](#)

Coxibes, [318](#), [319f](#), [324-325](#), [723.e3](#)

efeitos adversos, [323-324](#)

Crescimento

efeitos dos hormônios da tireoide, [420](#)

toxicidade de fármacos anticâncer, [679](#)

Crescimento capilar, fármacos usados para controlar, [340-341](#)

Crisantaspase, [688](#)

Cristais de urato, [330](#)

Crizotinibe, [688](#)

CRLR *See* [Receptor da calcitonina receptor-símile \(CRLR\)](#)

Cromoglicato, [348](#), [351](#)

Cromoglicato de sódio, [378](#)

Cromogranina A, [180](#)

Cromossomo, [615-616](#)

Cryptosporidium spp., [377](#)

Crystal meth See [Metanfetamina](#)

CTOP, [518t](#)

Curare, [109](#), [143](#), [167](#)

Curva concentração-efeito, [9](#), [10f](#)

Curva de ligação, [8-9](#), [9f](#)

Curvas de função ventricular, [250-251](#), [251f](#)

Curvas dose-resposta, [9](#), [94](#), [94f](#)

CXCR4, [645](#), [649](#)

CYP2C9 + VKORC1 genotipagem, [141](#), [142f](#)

CYP2D6, [141](#)

D

Dabigatrana, [299](#)

Dacarbazina, [682](#)

Daclizumabe, [329-330](#), [330t](#)

Dactinomicina, [685](#), [685q](#), [723.e8](#)

Daidzina, [612](#)

Dalfopristina, [636q](#), [637](#)

DAMGO, [518t](#)

D-amino ácido-oxidase (DAAO), [560](#)

Danaparoide, [298-299](#)

Danazol, [352](#), [432](#), [432f](#), [433q](#)

ação, [432](#)

farmacocinética, [432](#)

Dantrolene, [53](#), [170](#), [506](#), [557](#)

Dantrona, [376](#)

Dapsona, [723.e7](#)

ações/efeitos, [640](#)

efeitos adversos, [640](#)

estrutura, [663f](#)

hanseníase, [639-640](#), [640q](#)

metabolismo, [139](#)

rifampicina e, [639](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Daptomicina, [632](#)

Darbepoetina, [313-314](#)

Darifenacina, [158](#), [163-164](#)

DARPP-32 (dopamina e fosfoproteína regulada por AMPc de 32-kDA), [470](#), [470f](#)

Dasatinibe, [141](#)

Daunorubicina, [685](#)

DDT, [535](#)

Débito cardíaco, [250](#)

Debrisoquina, [194](#)

Decametônio, [169](#)

Decitabina, [684](#)

Dedaleira, [259](#)

Defeitos de gene único, geneterapia para, [715-716](#), [716f](#)

Defensinas, [78](#)

Deferiprona, [310-311](#)

Defesa do hospedeiro

células de, [78-90](#)

óxido nítrico, [241](#)

Deficiência de acetilação de fármacos, [139](#), [139f](#)

Deficiência de colinesterase plasmática, [138](#)

Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, [133-134](#), [137](#)

Deficiência de ornitina descarboxilase, [714](#)

Deficiência de tiamina, [609](#)

Degaralix, [686](#)

Delirium tremens, [613](#)

Demeclociclina, [408](#), [632](#), [723.e4](#)

na inibição do hormônio antidiurético, [360](#)

uso clínico, [633q](#)

Denosumabe, [447](#)

Dependência de fármacos, [599f](#), [600-601](#), [602q](#), [723.e7](#)

abordagem farmacológica, [602t](#), [603](#)

administração de fármacos, [598-600](#)

condições, [599t](#) *Ver* Fármacos específicos

dependência física, [601](#)

dependência psicológica, [601](#), [601f](#)

efeitos nocivos, [600](#)

mecanismos de, [601-603](#)

recompensa induzida por fármacos, [600-601](#)

vias de recompensa, [600-601](#)

Depósitos de amiloide, [482](#), [487-489](#)

Depressão, [449](#), [570](#)

distúrbio bipolar, [570](#)

endógena, [570](#)

fisiopatologia, [573f](#)

modelos animais, [573-577](#)

natureza da, [570](#)

reativa, [570](#)

teoria da monoaminérgica, [570-571](#), [572q](#)

teorias, [570-572](#)

teste humanos, [577](#)

unipolar, [570](#)

uso clínico de fármacos na, [585q](#)

Depressão alastrante cortical, [203](#)

Depressão cardíaca, como efeito adverso dos antagonistas dos receptores β , [191](#)

Depressão de longo prazo (LTD), [459](#)

Depressão endógena, [570](#)

Depressão reativa, [570](#)

Depressão respiratória, como efeitos dos opioides, [520](#)

Depressão unipolar, [570](#)

Depuração total (CL_{tot}) do fármaco, [132q](#)

Derivados de plantas, [679](#), [681t](#), [685-686](#), [723.e8](#)

Derivados de tebaína, [517q](#)

Derivados do ácido nicotínico, [723.e3](#)

Dermatite de contato, [338](#)

Dermatomicoses, [653](#)

Derme, [335](#), [337](#)

Des-Arg⁹ bradicinina, [225](#), [513-514](#)

Desejo, [601](#)

Desenvolvimento de fármacos, [718-722](#)

aspectos comerciais, [721](#)

biofarmacêuticos, [721](#)

descoberta do fármaco, [718](#)

desenvolvimento clínico, [718](#), [720-721](#)

ensaios de fase I, [720](#)

ensaios de fase II, [720-721](#)

ensaios de fase III, [721](#)

ensaios de fase IV, [721](#)

desenvolvimento pré-clínico, [720](#)

estágios, [718-721](#), [719f](#)

fase de descoberta, [718-720](#)

descoberta do composto-guia, [719-720](#)

otimização do composto-guia, [720](#)

seleção do alvo, [718](#)

perspectivas futuras, [721-722](#), [722f](#)

Desenvolvimento farmacêutico, [720](#)

Desenvolvimento, fármacos *See* [Desenvolvimento de fármacos](#)

Desenvolvimento fetal, [610](#)

Desenvolvimento (humano)

efeito dos hormônios da tireoide, [420](#) *See also* [Crescimento](#)

Desenvolvimento químico, [720](#)

Desferrioxamina, [310-311](#), [723.e3](#)

Desflurano, [503](#), [506-507](#), [507q](#), [723.e5](#)

características, [505t](#)

efeitos no sistema respiratório, [501](#)

farmacocinética, [506q](#)

indução e recuperação, [506](#)

metabolismo, [506](#)

Desipramina, [572](#), [574t-576t](#), [579-580](#)

uso clínico, [527](#)

Desloratidina, [332t](#)

Desmopressina, [366](#), [723.e4](#)

Desmossomos, [335-336](#)

Desogestrel, [429](#), [433](#)

Dessensibilização de fármacos, [17-18](#)

Dessensibilização heteróloga, [36](#)

Dessensibilização homóloga, [36](#)

Desvenlafaxina, [572](#), [581](#), [582q](#)

Dexametasona, [414](#), [686](#), [689-690](#), [723.e4](#), [723.e8](#)

antiêmese, [375](#)

uso clínico, [414q](#)

Dexanfetamina, [590t](#), [591q](#)

Dexcetoprofeno, [318t](#)

Dexibruprofeno, [318t](#)

Dexies *See* [Dextroanfetamina](#)

Dextroanfetamina, [589](#)

Dextrometorfano, [487](#), [528](#)

ações/efeitos, [520](#)

para a tosse, [353](#)

Dextropropoxifeno, [518](#), [522t](#)

Diabetes insípido

diuréticos tiazídicos no, [363](#)

e resposta farmacológica, [136](#)

hormônio antidiurético, [407-408](#)

nefrogênico, [359-360](#)

Diabetes insípido nefrogênico ligado ao X, [136](#)

Diabetes melito, [385-391](#)

fármacos usados, [391q](#)

tipo, [1](#), [386](#)

tipo, [2](#), [386](#)

tratamento, [380-392](#)

Diabetes melito insulino-dependente (DMID), [386](#)

Diabetes melito não insulino dependente (DMNID), [386](#)

Diabetes, modelos animais para, [95](#)

Diacilglicerol, [35](#)

Diacilglicerol lipases (DAGLs), [214](#), [233](#)

Diamorfina, [515-516](#), [517q](#), [522t](#), [524-525](#), [723.e6](#)

administração, [598-600](#)

dependência, [599t](#)

Diarreia dos viajantes, [377](#)

Diazepam, [503](#), [543q](#), [723.e6](#)

administração, [110](#), [555](#)

características, [539t](#)

efeitos da idade sobre, [135](#), [135f](#)

farmacocinética, [542f](#)

propriedades, [550t](#)

seletividade da subunidade do α -receptor GABA_A, [540t](#)

uso clínico, [541](#)

Diazóxido, [363](#)

Dibucaína, [138](#)

Dicloverina, [377](#)

Diclofenaco, [318t](#), [723.e3](#)

Dicloroisoprenalina, [190](#)

Didanosina, [620](#), [647](#), [723.e7](#)

Didrogesterona, [429](#)

Dieta

e obesidade, [398](#) *Ver Appetite See also Ingestão alimentar*

Dietilcarbamazina, [118-119](#), [674](#)

Dietilestilbestrol, [428](#), [686](#)

Difenidramina, [689-690](#)

uso clínico, para insônia, [544](#)

Difenoxilato, [377](#)

Diflos, [172](#), [174t](#), [175q](#)

Difusão, [101](#)

através de lipídeos, [102-104](#), [102f](#)

coeficiente, [101](#)

Difusão aquosa, [101](#)

Digitalis, [96](#)

Digoxina, [53](#), [259](#), [723.e2](#)

absorção gastrointestinal, [109](#), [110f](#)

doses repetidas, [128](#)

efeitos da idade sobre, [134](#)

eliminação/excreção, [123](#)

eliminação fecal, [116](#)

e verapamil, [258](#)

farmacocinética, [260](#)

interações medicamentosas, [136](#), [372](#)

uso clínico, [255t](#), [280](#)

Di-hidrocodeína, [525](#)

Di-hidroergotamina, [201](#), [723.e1](#)

ação, [202](#)

efeitos vasculares, [202](#)

propriedades, [202t](#)

Di-hidrofolato (FH₂), [311](#)

Di-hidrofolato redutase, [311](#), [616-617](#), [624](#)

especificidade, [617t](#)

Di-hidro-orotato desidrogenase, [329](#)

Di-hidropiridinas, [262](#)

canais de cálcio e, [51](#)

canal, [23](#)

efeitos adversos, [263](#)

receptores, [53](#), [60](#), [61f](#)

vasodilatação, [272](#)

Di-hidropirimidina desidrogenase (DPYD), [141](#)

Di-hidropteroato sintetase, [624](#), [627-629](#)

Di-hidroxifenilalanina (dopa), [178-180](#)

Di-iodotirosina (DIT), [418](#)

Diloxanida, [667](#)

uso clínico, amebíase, [667](#), [667q](#)

Diltiazem, [258](#), [723.e2](#)

ações/efeitos, [263](#)

interação farmacológica, [350](#)

vasodilatação, [272](#)

Dimaprit, [213](#)

Dimetilarginina assimétrica (ADMA), [238](#), [242](#), [242f](#)

Dimetilarginina dimetilamino hidrolase (DDAH), [242](#)

Dimetilfenilpiperazínio (DMPP), [167q](#)

Dimetiltriptamina, [597](#)

Dinitrofenol (DNP), [399](#)

Dinoprostona, [219q](#), [723.e5](#)

Dinorfina, [518t](#), [723.e6](#)

Dióxido de carbono, pressão parcial de, [344](#)

Dióxido de nitrogênio, [607](#)

Diphyllobothrium latum, [671](#)

Dipipenona, [522t](#)

Dipirid, [207-208](#), [258](#), [303](#), [723.e1](#), [723.e3](#)

vasodilatação, [261](#), [273](#)

Dipivoxila, [647](#)

Dipropiltriptamina, [597](#)

Disbindina, [560](#)

DISC-1, [560](#)

Discinesia, [493](#)

tardia, [566](#)

Discinesia tardia, [566](#), [692](#)

Disfunção erétil, [273](#), [436-438](#)

como efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos, [363](#)

e óxido nítrico, [244](#), [244f](#)

fármacos para, [723.e5](#)

Dislipidemia, [286-288](#), [287t](#), [288q](#), [292q](#)

fármacos para, [723.e3](#)

Dismenorreia, [436](#)

Disopiramida, [256t](#), [257](#)

Disposição de fármacos, processo físico subjacente, [101-108](#)

Disposição, fármaco, [101](#)

Dispositivos implantáveis revestidos, [115](#)

Disritmias, [248-249](#), [250q](#)

cardíacas, tratamento, [557](#)

Dissulfiram, [180](#)

ações/efeitos, [612](#)

uso clínico, [603q](#), [610q](#), [613](#)

Distonias agudas, [566](#)

Distribuição de fármacos, [112-114](#), [114q](#)

alterada, [114](#)

Distúrbio bipolar, [557](#), [570](#)

tratamento farmacológico, [586-587](#), [587q](#)

Distúrbio de neurodesenvolvimento relacionado com álcool (ARND), [610](#)

Distúrbio farmacocinético, gene único, [138-139](#)

Distúrbio obsessivo-compulsivo, [536](#)

Distúrbios afetivos, [570](#)

fármacos usados nos, [723.e6](#)

Distúrbios da pele

principais fármacos para o tratamento de, [339-342](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

Distúrbios do trato urinário, [366](#)

Distúrbios farmacocinéticos de gene único, [138-139](#)

Distúrbios psiquiátricos, [449](#)

Diurese, efeitos do etanol, [609](#)

Diurético da alça, [272](#), [361-362](#), [723.e4](#)

efeitos adversos, [362](#)

farmacocinética, [361](#)

uso clínico, [362q](#)

Diuréticos, [361-364](#), [364q](#), [723.e2](#)

com ação no túbulo distal, [362-363](#)

osmóticos, [364](#)

poupadores de potássio, [364q](#)

uso clínico, [271-272](#)

uso no esporte, [705t](#)

Diuréticos osmóticos, [364](#), [723.e4](#)

Diuréticos poupadores de K⁺, [723.e4](#)

Diuréticos poupadores de potássio, [364](#), [364q](#)

Diuréticos tiazídicos

adaptação fisiológica, [18](#)

efeitos adversos, [363](#)

eliminação, [363](#)

uso clínico, [277](#), [279t](#), [363q](#)

Divisão celular, [698](#)

Dizocilpina

ação, [561](#)

bloqueadores de receptores NMDA, [458](#)

DNA

plasmídeo, [713](#)

replicação, [620f](#)

sequência, [137](#)

transcrição, [137](#)

DNAc (ácido desoxirribonucleico circular), [715-716](#)

DNA girase, inibição, [620](#), [621f](#)

DNA polimerase

dependente de RNA viral, [620](#)

inibição, [619-620](#), [620f](#)

Dobramento incorreto, [482](#), [483f](#)

Dobutamina, [252](#), [723.e1-723.e2](#)

ação, [185t](#)

efeitos na contração miocárdica, [260](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Docetaxel, [685-686](#)

Docusato de sódio, [376](#)

Doença de Raynaud, [282](#)

Doença

e anticoagulantes orais, [300](#)

e resposta farmacológica, [136](#)

modelos animais, [94-96](#), [95q](#)

Doença ateromatosa, [285](#), [288q](#)

fatores de risco, [285](#), [286t](#)

prevenção, [288-289](#)

Doença cardíaca coronária, efeitos do tabagismo, [606](#)

Doença cardíaca isquêmica, [254-255](#)

efeitos do etanol, [610](#)

efeitos do tabaco, [606](#)

Doença da artéria coronária, [303](#)

Doença de Addison, [409](#)

Doença de Alzheimer (AD), [474-475](#), [487-491](#), [489q](#)

abordagens terapêuticas para, [489-491](#)

inibidores da colinesterase, [489-490](#), [490t](#)

memantina, [490-491](#), [490q](#)

dobramento incorreto da proteína e agregação, [483t](#)

fármacos, [723.e5](#)

modelo animal, [96](#)

nos fumadores, [607](#)

patogênese, [487-489](#), [488f](#)

perda de neurônios colinérgicos, [489](#)

Doença de Chagas, [667](#)

Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), [483t](#), [496](#), [708](#)

e hormônios do crescimento, [405](#)

Doença de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), [496](#)

Doença de Crohn, [377](#), [607](#)

Doença de Graves, [421](#)

Doença de Huntington, [483t](#), [492f](#), [496](#)

interneurônios colinérgicos na, [491-492](#), [492f](#)

Doença de Minamata, [700](#)

Doença de Natal, [296](#)

Doença de Paget, [444](#)

tratamento, [444](#)

Doença de Parkinson (PD), [491-496](#), [493q](#)

alterações neuroquímicas na, [491-492](#)

aspectos moleculares, [492-493](#)

características, [491-492](#)

desdobramento incorreto das proteínas e agregação, [483t](#)

dopamina na, [491-492](#)

e dopamina, [468](#)

em fumantes, [607](#)

estimulação cerebral, [496](#)

fármacos para a, [493-496](#), [494f](#), [496q](#), [723.e5](#)

agonistas da dopamina, [494-495](#)

amantadina, [495](#)

antagonistas da acetilcolina, [495](#)

inibidores da MAO-B, [495](#)

levodopa, [493-494](#)

geneterapia, [495](#)

modelos animais para a, [96](#)

neurotoxinas, [492](#)

novas abordagens terapêuticas, [495](#), [492-493](#)

transplantação neuronal para, [495](#)

Doença de Wilson, [327](#)

Doença do refluxo gastroesofágico (GORD), [367](#)

“Doença do sono”, [667](#)

Doença do soro, [89](#)

Doença do verme-da-guiné, [671-672](#)

Doença granulomatosa crônica, ligada ao X, [715-716](#)

Doença hepática, varfarina e, [300](#)

Doença inflamatória intestinal (IBD), [378](#)

fármacos para, [723.e4](#)

Doença inflamatória, tratamento, [330t](#)

Doença intestinal crônica, fármacos para, [377](#)

Doença macrovascular, no diabetes melito, [385-386](#)

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), [352-353](#)

características clínicas, [352](#)

efeitos do tabaco, [606](#)

e óxido nítrico, [244](#)

exacerbações agudas, [353](#)

patogênese, [352](#)

tratamento

aspectos específicos, [353](#)

princípios, [352-353](#)

Doenças autoimunes, [327](#)

Doenças neurodegenerativas, [482-497](#)

dobramento incorreto de proteínas e agregação, [482](#), [483q](#), [483f](#), [483t](#)

fármacos, [723.e5](#)

morte neuronal, [482-486](#)

Doenças neurodegenerativas de repetição de trinucleotídeos, [496](#)

Doenças priônicas neurodegenerativas, [496-497](#)

Doença vascular periférica, [282](#), [606](#)

Domagk, Gerhard, [2](#)

Domínio de dois poros de canais de potássio, [60](#)

Domperidona, [375](#), [723.e4](#)

- antiêmese, [375](#)
- barreira hematoencefálica e, [112-113](#)
- para motilidade gastrointestinal, [376](#)
- uso clínico, [494](#)

Donepezila, [489](#), [490q](#), [490t](#), [723.e1](#), [723.e5](#)

Dopa, [178-180](#)

Dopa decarboxilase, [180](#)

Dopamina, [177](#), [180](#), [374t](#), [468-472](#), [723.e1-723.e2](#)

- aspectos funcionais, [471-472](#)
- como inibidor da prolactina, [405](#)
- efeitos comportamentais, [471-472](#)
- e sistema motor, [471](#)
- esquizofrenia, [560](#)
- função neuroendócrina, [472](#)
- metabolismo no cérebro, [469f](#)
- na doença de Parkinson, [471](#)
- no *corpus striatum*, [468](#)
- no SNC, [472q](#)
- no vômito, [372](#), [472](#)
- síntese, [468](#)
- transmissão NANC, [149](#), [152t](#)
- transportador, [151](#)
- vasodilatação/vasoconstrição, [273](#)

Dopamina- β -hidroxilase (DBH), [180](#)

- inibição, [180](#)

Dor

canais de potencial receptor transitório, [513](#)

mecanismos de, [515q](#)

mecanismos neuronais de, [509-515](#)

neuropática, [511-512](#), [515q](#), [527](#), [527q](#)

tratamento, [557](#)

transmissão para centros mais altos, [510](#)

Dor neuropática, [511-512](#), [515q](#)

tratamento, [527](#), [527q](#), [557](#)

Dorzolamida, [111](#)

Dosagem, efeitos da repetição, [128](#)

Doxazosina, [723.e1-723.e2](#)

para a hipertensão, [277-278](#)

para a hipertrofia benigna da próstata, [366](#)

Doxepina, para a insônia, [544](#)

Doxiciclina, [632](#)

farmacocinética, [633](#)

uso clínico, [633q](#)

Doxorrubicina, [685](#), [685q](#), [723.e8](#)

DPDPE, [518t](#)

Dracunculus medinensis, [671-672](#)

Dronabinol, [557](#)

Dronedarona, [258](#)

Droperidol, [375](#)

D-serina

como mediador do SNC, [450](#)

receptores NMDA e, [457-458](#)

Ductos coletores, [357-360](#)

Duloxetina, [538](#), [572](#), [574t-576t](#), [581](#), [582q](#), [586](#)

uso clínico, [527](#)

Duplicação genética, [622](#)

Duteplase, [306](#)

E

Echinococcus spp., [672](#)

Eclâmpsia, [244](#)

Econazol, [655-656](#)

Ecotiopato, [172](#), [174t](#), [175q](#)

Ecstasy *See* [Metilenedioximetanfetamina \(MDMA\)](#)

EC₅₀/ED₅₀, [9](#)

Eculizumabe, [308](#), [316](#), [316f](#), [723.e3](#)

Eczema, [338](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

Eczema atópico, [338](#)

Eczema xerótico, [338](#)

Edema, como efeito secundário de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, [320](#)

Edrofônio, [172](#), [174t](#), [175q](#), [723.e1](#)

Efalizumabe, [329](#)

Efavirenz, [647](#), [650q](#), [723.e7](#)

Efedrina, [194](#), [591](#)

ação, [193t](#), [195q](#)

interações farmacológicas, [137](#), [584](#), [584q](#)

uso no esporte, [705t](#), [706](#), [707q](#)

Efeito de concentração, [504](#)

Efeitos adversos extrapiramidiais, [566](#), [567q](#)

Efeitos adversos/nocivos dos fármacos, [692-702](#)

classificação, [692-693](#)

não relacionados com a ação farmacológica do fármaco, [693](#) *See also* [Carcinogênios](#)
[Excitotoxicidade](#) [Hipersensibilidade](#) [Reações Idiossincráticas](#) [Teratogenicidade](#)
[Toxicidade](#); fármacos específicos

relacionados com a ação farmacológica do fármaco, [692-693](#)

Efeitos analgésicos, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, [320-321](#)

Efeitos antipiréticos, de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, [320](#)

“Efeito Somogyi”, [387](#)

Efeitos vasculares

do óxido nítrico, [241](#)

dos alcaloides de *ergot*, [202](#)

Eficácia, de fármacos, [8](#), [12](#)

Eficácia intrínseca, [12](#)

Eflornitina, [340](#), [668](#)

Efluxo simpático toracolombar, [144-145](#)

Ehrlich, Paul, [2](#), [6](#)

Eicosanoides, [214-218](#), [478-479](#), [723.e1](#)

biossíntese, [214](#)

estrutura, [214](#)

vasoconstrição, [271](#), [272q](#)

$E_{máx}$ [9](#)

Eixo gastrina-ECL-célula parietal, [368-369](#)

Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), [402](#), [573f](#)

Elastase dos neutrófilos, [304](#)

Elastina, [70](#)

Elefantíase, [671-672](#)

Elemento de resposta glicocorticoide negativa (nGRE), [412f](#)

Elementos de resposta a glicocorticoides (GREs), [412f](#)

Elementos de resposta hormonal (HREs), [43](#)

Eletriptana, [205t](#)

Eletrocardiograma (ECG), [248](#)

Eletroencefalografia (EEG), [546](#), [547f](#)

Eletrólitos, [377](#)

Eliminação (excreção), [123](#)

de drogas e metabolismo, [122](#)

definição, [116](#)

expressa como depuração, [126-127](#)

Eliminação fecal, [116](#)

Eliprodil, [458](#), [487](#)

Emadastina, [332](#)

Emaranhados neurofibrilares, [487-489](#)

Embolia pulmonar, recorrente, [283](#)

Emprofilina, [349](#)

Emricasan, [75](#)

Enadolina, [518t](#)

Enalapril, [23](#), [274t](#)

metabolismo, [119-120](#)

Enalaprilato, [119-120](#)

Encainida, [257](#)

Encefalinas, [516-517](#), [723.e6](#)

via inibitória descendente, [511](#)

vômitos, [372](#)

Encefalopatia espongiiforme, [496](#)

Encefalopatia espongiiforme bovina (BSE), [496](#)

Endocanabinoides, [233-235](#), [233t](#), [234f](#), [235q](#), [399](#), [479](#)

biossíntese, [233-234](#), [234f](#)

envolvimento patológico, [235](#)

mecanismo fisiológico, [235](#)

término de sinal, [234](#)

Endoperóxidos, [214-217](#)

Endorfinas, [516-517](#), [723.e6](#)

Endotelina, [268-269](#), [268t](#)

biossíntese, [268](#), [268f](#)

descoberta, [268](#)

funções, [269](#), [269f](#)

receptores, [268-269](#), [269t](#)

secreção, [268](#)

vasoconstrição, [272](#), [272q](#)

Endotélio

disfunção, [285](#)

lesão, [285](#)

movimento de fármacos através do, [101](#)

na hemostasia e trombose, [295-296](#)

vascular, [266-269](#), [266f](#)

 endotelina, [268-269](#), [268t](#)

 na angiogênese, [267](#)

Endotoxina, [626](#)

Enflurano, [506-507](#), [723.e5](#)

 características, [505t](#)

 metabolismo, [506-507](#)

Enfurvitida, [649](#), [651](#), [651q](#), [723.e7](#)

Engenharia genética, [708](#)

Engenharia pós-translacional, [710](#)

Enoxaparina, [723.e3](#)

Ensaio ALLHAT, [98](#)

Ensaio CAST, [98](#)

Ensaio de complicações e controle do diabetes, [386](#)

Ensaio paralelo, [94](#), [94f](#)

Ensaos clínicos, [96-100](#), [97f](#), [99q](#)

 aleatório controlado, [96](#)

 avaliação dos resultados, [98](#)

 equilíbrio entre risco e benefício, [99-100](#), [100q](#)

 erros, [98](#)

 evitar viés, [97](#)

 força, [98](#)

 metanálise, [99](#)

placebos, [98](#)

tamanho da amostra, [98](#)

Ensaios clínicos controlados randomizados, [96](#)

Entacapona, [493](#)

Entamoeba histolytica, [666](#)

Entecavir, [647](#)

Entricitabina, [647](#)

Enurese, [366](#)

Envelope bacteriano, [615](#)

Enxaqueca

fisiopatologia, [203-204](#)

gestão medicamentosa, [203-205](#), [204q](#), [204f](#), [205t](#)

hipótese encefálica, [203](#)

hipótese inflamatória, [203](#)

profilaxia, tratamento da, [557](#)

teoria vascular, [203](#)

Enzima citocromo P450 hepática, [434](#)

Enzima conversora da angiotensina (ECA), [225](#), [267](#)

ação, [276f](#)

efeitos adversos, [275-276](#), [695](#)

efeitos farmacológicos, [275](#)

infarto do miocárdio, [255](#)

insuficiência cardíaca, [280](#)

uso clínico, [275q](#)

hipertensão, [276-278](#), [279t](#)

vasodilatação, [274t](#), [275-276](#), [275f](#)

Enzima conversora da interleucina-1 (ECI), [253f](#)

Enzimas, [23](#), [23f](#)

indução, interações causadas por, [120](#), [121t](#)

inibição, interações causadas por, [120-122](#), [121t](#)

Enzimas microssômicas, 116, 119

Enzima transcriptase reversa, 642-643

Eosinófilos, na resposta imune inata, 83

Eotaxina, 227t

Epibatidina, 165, 529, 604-605

Epiderme, 335, 337

Epidermophyton floccosum, 654t

Epidermophyton, 653

Epilepsia

- características, 546
- jacksoniana, 547
- mecanismo neural, 548
- modelos animais, 548
- natureza da, 546-548, 547f, 549q
- psicomotor, 546
- síndrome de Lennox-Gastaut, 548
- tipos de, 546-548
 - convulsões generalizadas, 547-548
 - convulsões parciais, 546-547

Epilepsia jacksoniana, 547

Epilepsia psicomotora, 546

Epinastina, 332

Epinefrina (adrenalina), 143, 177, 381t, 723.e1

- ações/efeitos, 7, 177, 185t, 256
- atraso na absorção do fármaco, 111
- e anestesia local, 533
- hiperglicemia, 191
- hipoglicemia e, 380
- parada cardíaca, 252
- para emergências alérgicas, 352

uso clínico, 255t, 535q

choque, 281

Epinefrina *See* Adrenalina

Epirrubicina, 685

Eplerenona, 363, 415, 723.e2, 723.e4

efeitos adversos, 363-364

farmacocinética, 363

uso clínico, 280, 364q

vasodilatação, 274t

Epoietina, 313-314, 723.e3

uso clínico, 315q

Epoprostenol, 219q, 281, 304, 723.e2-723.e3

Eptifibatida, 304

Equação de Henderson-Hasselbalch, 103

Equação de Schild, 19

Equilíbrio ácido-básico, 360

Equilíbrio energético, 397q

controle de, mecanismos de hemostase, 394-397

Equilíbrio salino, 361

Equinocandina B, 655, 723.e7

Equinocandinas, 654-655

Ergocalciferol (D₂), 442, 446

Ergometrina, 435, 436q, 723.e5

ações, 202

propriedades, 202t

Ergosterol, 620, 655

Ergotamina, 187, 723.e1

ação, 202

controle da enxaqueca, 205t

efeitos adversos, 203

efeitos vasculares, [202](#)

propriedades, [202t](#)

Ergot, [435](#)

Eribulina, [686](#)

Eritromicina, [620q](#), [635](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [636q](#)

espectro antimicrobiano, [635](#)

farmacocinética, [635](#)

interações farmacológicas, [350](#)

resistência, [623](#)

Eritropoietina, [308](#), [313-315](#), [315q](#), [710-711](#)

efeitos adversos, [314](#)

uso clínico, [314](#)

uso no esporte, [705t](#), [706](#), [707q](#)

Erlotinibe, [75](#), [688](#), [688q](#), [723.e8](#)

Ertapenem, [632](#)

Erupção “rastejante”, [672](#)

Erupções, [700](#)

Erva-de-são-joão, [118](#), [572](#), [574t-576t](#)

estilo de vida, [703](#)

Escherichia coli, [377](#)

Escherichia spp., [627t](#)

Escitalopram, [572](#), [574t-576t](#), [577](#), [579q](#)

Esclerose lateral amiotrófica (ELA), [483t](#), [485-486](#), [485f](#)

fármacos, [723.e5](#)

Esclerose múltipla, [557](#)

Escólex, [673](#)

Escopolamina, [163-164](#), [375](#)

Eslicarbazepina, [552-553](#)

Esomeprazol, [370-371](#)

Espaço periplasmático, [626](#)

“Especial K”, [596](#)

Espécies de colágeno, [70](#)

Espécies reativas de oxigênio (ROS), [485-486](#), [694](#)

Espermidina, [458](#)

Espermina, [458](#)

Espiramicina, [635](#)

Espironolactona, [260](#), [361](#), [363](#), [415](#), [723.e2](#), [723.e4](#)

- efeitos adversos, [363-364](#)
- farmacocinética, [363](#)
- uso clínico, [364q](#)
 - insuficiência cardíaca, [280](#)
- vasodilatação, [274t](#), [277-278](#)

Esporozoários, [658](#), [659t](#)

Esporte, fármacos no, [703-706](#), [705t](#), [707q](#)

- hormônio do crescimento humano, [405](#)

Espúndia, [668](#)

Esqualeno epoxidase, [656-657](#)

Esquistossomose, [671](#)

Esquizofrenia, [449](#)

- base neuroanatômica e neuroquímica da, [560-562](#)
- conhecimento, [559](#)
- e dopamina, [468](#)
- etiologia, [560-562](#)
- fatores ambientais, [560](#)
- fatores genéticos, [560](#)
- natureza, [559-562](#), [562q](#)
- patogênese, [560-562](#)
- sintomas negativos, [559](#)
- sintomas positivos, [559](#)

Esquizonte, [659q](#)

Estado de mal asmático, [345](#), [351](#)

Estado de mal epiléptico, [548](#)

Estados hipotensivos, fármacos vasoativos, [280-281](#)

Estatinas, [282q](#), [285](#), [289-290](#)

- ações/efeitos, [289](#)
- efeitos adversos, [289-290](#)
- farmacocinética, [289](#)
- uso clínico, [290q](#)

Estatística, [41](#)

Estavudina, [647](#)

Esterculina, [376](#)

Esterosseletividade, [118](#)

Ésteres de forbol, [35](#)

Esterilidade, toxicidade de fármacos anticâncer, [679](#)

Esteroides, [451t](#)

- comos anestésicos, [498](#)
- efeitos do etanol nos, [612](#)
- uso no esporte, [706](#)

Esteroides anabólicos, [431](#)

Esteroides androgênicos, uso no esporte, [705t](#), [707q](#)

Esteroides cardiotônicos (CTSs), [259](#)

Esteroides sexuais, [425](#)

Esteroides suprarrenais, [403](#), [409-410](#)

- ações nas células inflamatórias, [413](#)
- anti-inflamatórios, [412-413](#)
- efeitos adversos, [413-414](#), [415q](#) *See also* [Mineralocorticoides; esteroides suprarrenais específicos](#)
- excesso, [444](#)
- farmacocinética, [414](#), [415q](#)
- imunossuppressores, [412-413](#)

liberação, [406f](#), [410](#), [411f](#)

mecanismo de ação, [410](#), [412f](#), [414q](#)

metabólicos e sistêmicos, [411-412](#)

no metabolismo ósseo, [443](#)

novas orientações, [415-416](#)

retroalimentação negativa na adeno-hipófise e hipotálamo, [412](#)

síntese, [406f](#), [410](#), [411f](#)

terapia de substituição, [415](#)

uso clínico, [414q](#)

Esteróis, [615](#)

Estibogluconato de sódio, [668](#)

Estilbestrol, teratogenicidade, [697t](#), [698](#)

Estimulação magnética transcraniana (TMS), [585](#)

Estimulantes psicomotores, [453t](#), [589-595](#)

dependência, [599t](#)

uso clínico, [452](#)

Estimulantes, uso no esporte, [705t](#), [706](#), [707q](#)

Estiripentol, [556](#)

Estradiol, [428](#), [723.e5](#)

Estramustina, [682](#)

Estratégia da concentração-alvo, [125](#)

Estreptograminas, [628t](#), [637](#)

ações/efeitos, [636q](#)

Estreptomicina, [626](#), [634](#), [639q](#), [719-720](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [636q](#)

para a tuberculose, [638](#)

resistência, [624](#)

Estreptoquinase, [304-306](#), [723.e3](#)

eficácia, [303f](#)

Estresse, [113](#)

Estresse de cisalhamento, [237-239](#)

Estresse oxidativo, [485-486](#), [486q](#)

Estrias gordurosas, [285](#)

Estricnina, [465](#), [723.e5-723.e6](#)

uso no esporte, [706](#)

Estriol, [428](#)

Estrógenos(s), [405](#), [425](#), [427q](#), [428-429](#), [429q](#), [686](#), [723.e5](#)

ações, [428](#)

ações metabólicas, [428](#)

atividade antiandrogênica, [431-432](#)

ciclo menstrual, [428](#)

como antidepressivo, [584](#)

e compostos relacionados, [445-446](#)

efeitos adversos, [428](#)

e metabolismo ósseo, [443](#)

exógeno, efeito, [428](#)

farmacocinética, [428](#)

mecanismos de ação, [428](#)

modulador do receptor, [428-429](#)

na prevenção da doença ateromárica, [288](#)

preparações, [428](#)

receptor, [44t](#)

retroalimentação negativa na adeno-hipófise, [425](#)

rifampicina e, [639](#)

terapia de reposição *See* [Terapia de reposição hormonal](#)

teratogenicidade, [697t](#)

uso clínico, [429q](#)

via biossintética, [427f](#)

vias de administração, [111](#)

Estrona, [428](#)

Estrôncio, [446](#)

Estudos de preferência condicionada, [600](#)

Estudos de “prova de conceito”, [720](#)

Estudos farmacológicos, nos humanos, [96](#)

Etambutol, [639](#), [639q](#), [723.e7](#)

efeitos adversos, [639](#)

Etanercepte, [329](#), [330t](#), [710](#), [711t](#), [723.e1](#), [723.e3](#)

Etanol, [698](#), [723.e7](#)

ação, [553](#)

bebidas que contêm, [608](#)

cinética de saturação, [130](#)

dependência, [599t](#), [608-613](#)

abordagem farmacológica, [613](#)

disfunção erétil e, [437](#)

distribuição, [113](#)

efeitos farmacológicos, [608-610](#), [610q](#)

aterosclerose, [610](#)

em outros sistemas, [609](#)

na função plaquetária, [610](#)

neurotoxicidade, [609](#)

no comportamento, [608-609](#)

no desenvolvimento fetal, [610](#)

no fígado, [609-610](#)

no metabolismo lípidico, [610](#)

no SNC, [608](#)

farmacocinética, [610-612](#)

fatores genéticos, [612](#)

metabolismo, [610-612](#), [611f](#), [612q](#)

metabolismo e toxicidade do metanol e etilenoglicol, [612](#)

metabolismo, [118](#)

na indução de enzimas microssômicas, [119](#)

secreção de hormônio antidiurético, [359](#)

síndrome de abstinência, [613](#)

teratogenicidade, [697t](#)

tolerância, [18](#), [612-613](#)

vasodilatação, [273](#)

Etaquina, [665](#)

Éter, [723.e5](#)

características, [505t](#)

indução e recuperação, [504](#)

Etexilato de dabigatrana, [299](#), [723.e3](#)

Etidronato, [444f](#), [445](#), [723.e5](#)

Etilenoglicol

metabolismo, [612](#)

toxicidade, [119-120](#), [612](#)

Etinilestradiol, [122](#), [428](#), [433](#), [723.e5](#)

Etinodiol, [429](#), [433](#)

Etnia, e eficácia farmacológica, [134](#)

Etodolaco, [318t](#)

Etomidato, [502](#), [502t](#), [503q](#), [723.e5](#)

Etoposídeo, [686](#), [686q](#), [723.e8](#)

Etorfina, [525](#)

Etoricoxibe, [318t](#), [324-325](#)

Etossuximida, [263](#), [554](#), [556q](#), [723.e6](#)

ação, [552](#)

isoniazida e, [638](#)

propriedades, [550t](#)

Etretinato, teratogenicidade, [699](#)

Eucarióticos, [615](#)

Euforia, como efeito dos opioides, [519-520](#)

Excitação, [54-60](#)

Excitotoxicidade, [51-52](#), [484](#), [485f](#), [486q](#)

Exenatida, [390](#), [723.e4](#)

Exendina-4, [390](#)

Exercício físico, [398](#)

Exocitose, [63-64](#), [63f](#)

Éxon, [137](#)

Expressão genética, [577](#)

controle, [713-714](#)

Extrato de *Ginkgo*, estilo de vida, [703](#)

Extratos de cinchona, estilo de vida, [703](#)

Extremidades frias, como efeito secundário dos antagonistas dos receptores β , [192](#)

Ezetimiba, [291](#), [291q](#), [723.e3](#)

F

FACS *See* [Separação de células ativadas por fluorescência \(FACS\)](#)

Fadiga, como efeito secundário dos antagonistas dos receptores β , [192](#)

Fadiga tetânica, [170](#)

Família CIP (proteínas inibidoras de cdk), [68](#)

Família da proteína Bcl-2, [72f](#), [73](#), [484-485](#)

Família FPR (receptor de formil peptídeo), [78-79](#)

Família Ink (inibidores das quinases), [68](#)

Famotidina, [370](#)

Fanciclovir, [114-115](#), [649q-650q](#)

Farmacocinética, [125-132](#), [132q](#)

cinética de saturação, [130-131](#), [130f-131f](#)

definição, [125-126](#)

eliminação de fármacos expressa como depuração, [126-127](#)

limitações, [131](#)

modelo de compartimento único, [128](#), [127f-129f](#)

modelo de dois compartimentos, [129-130](#), [130f](#)

modelos complexos, [128-131](#)

população, [131](#)

usos da, [125-126](#), [132q](#) *Ver* [Fármacos individuais](#); [Parâmetros individuais](#)

Farmacocinética de população, [131](#)

Farmacodinâmica, [125](#)

Farmacoeconomia, [4](#)

Farmacoepidemiologia, [4](#)

Farmacogenética, [4](#), [133](#), [140q](#)

Farmacogenômica, [4](#), [133-142](#), [140q](#)

Farmacologia, [1-5](#)

atualmente, [3-4](#), [4f](#)

desenvolvimento, [3f](#)

nos séculos xx e xxi, [2-4](#)

origens e antecedentes, [1-2](#)

Farmacologia, métodos e medições, [91-100](#)

Farmacologia segura, [720](#)

Farmacopeia, [1](#)

Fármaco profilático causal, [662](#)

Fármaco(s)

adaptação fisiológica, [18](#)

afinidade, [8](#)

alvos, [6](#)

antagonismo, [15-17](#)

tipos de, [17q](#)

concentração de, efeito e, [9-10](#)

definição, [1](#)

dessensibilização, [17-18](#)

efeitos, [20](#), [20q](#)

eficácia, [8](#)

especificidade, [7-8](#)

interações do receptor com, [8-10](#)

aspectos quantitativos, [18-20](#)

metabolismo do, alterado, [18](#)

movimento das moléculas através das barreiras, [101-106](#), [107q](#)

reação de ligação, [18-19](#)

receptores, [6-7](#)

resistência, [17](#)

resposta máxima, [9](#)

respostas precoces e tardias a, [20f](#)

sinergismo, [15-17](#)

tolerância, [17-18](#)

uso, [598-603](#), [599f](#)

Fármacos acídicos

excreção, [123](#)

fraco, [103-104](#), [103f-104f](#)

ionização, [123](#)

ligação, [106-107](#)

Fármacos alucinogénos, [595](#)

Fármacos amebicidas, [666-667](#), [667q](#), [723.e7](#)

Fármacos analgésicos, [453t](#), [509-529](#), [723.e6](#)

leves, [723.e6](#)

narcóticos, uso no esporte, [705t](#)

novas abordagens, [529](#)

uso clínico, [528q](#)

Fármacos ansiolíticos, [453t](#), [536-545](#), [723.e6](#)

benzodiazepínicos, [538-542](#)

bupirona, [543](#)

classes de, [538q](#)

dependência, [599t](#)

medição da atividade ansiolítica, [536-537](#), [538q](#)

potenciais, [543-544](#)

uso clínico, [544q](#)

Fármacos antiabsorventes, [444](#)

Fármacos antianaeróbios, [723.e7](#)

Fármacos antianginosos, [260-263](#), [723.e2](#)

Fármacos antiarrítmicos, [255-258](#), [723.e2](#)

ações/efeitos, [256f](#)

classe I, [255-256](#)

classe Ia, [256](#), [257q](#)

classe Ib, [256](#), [257q](#)

classe Ic, [256](#), [257q](#)

uso clínico, [257q](#)

classe II *See* [Antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos](#)

classe III, [256-257](#)

uso clínico, [258q](#)

classe IV, [257](#)

uso clínico, [259q](#)

classificação de Vaughan Williams, [255](#), [255t-256t](#)

interação medicamentosa, [136](#)

mecanismo de ação, [255-257](#)

uso clínico, [527](#)

Fármacos antiarrítmicos, ensaios clínicos, [98](#)

Fármacos antibacterianos, [626-641](#), [723.e7](#)

alvos, [616](#)

interferência na ação ou síntese de folato, [626-630](#), [630q](#)

mecanismo de ação, [628t](#)

novas possibilidades, [640-641](#)

que afetam a síntese proteica bacteriana, [632-635](#), [633q](#)

que afetam a topoisomerase, [635-637](#)

resistência, [621-625](#), [623q](#)

determinantes genéticos, [622](#)

estado atual, [624-625](#)

mecanismos bioquímicos, [623-624](#), [624q](#)

variados ou menos comuns, [628t](#), [637-638](#)

Fármacos anticâncer, [676-691](#), [681t](#), [723.e8](#)

agentes alquilantes e compostos relacionados, [683q](#)

antibióticos citotóxicos, [685q](#)

anticorpos monoclonais e inibidores da proteína quinase, [688q](#)

antimetabólitos, [684q](#)

derivados de plantas, [686q](#)

desenvolvimentos futuros, [690](#)

ênese, [689-690](#)

hormônios, [687q](#)

mielossupressão, [690](#)

princípios gerais, [679](#), [680q](#)

resistência, [689](#)

terapias combinadas, [689](#)

Fármacos anticitocinas, [329-330](#)

Fármacos antidepressivos, [538](#), [570-588](#), [583q](#)

características, [574t-576t](#)

efeitos, [452](#), [453t](#)

eficácia clínica, [585-586](#)

fatores farmacogenéticos, [586](#)

futuro, [584-585](#)

mecanismo de ação, [577](#)

alterações crônicas adaptativas, [577](#)

expressão gênica, [577](#)

liberação do controle noradrenérgico da 5-HT, [577](#)

neurogêneses, [577](#)

suicídio e, [586](#)

teste de, [573-577](#)

tipos de, [572-573](#), [573q](#), [574t-576t](#)

tricíclicos, [7](#)

uso clínico, [585q](#), [586](#)

ansiedade, [543q](#)

fibromialgia, [527](#)

uso como fármaco ansiolítico, [723.e6](#)

Fármacos antidepressivos tricíclicos, [7](#), [572](#), [579-581](#), [582q](#), [723.e6](#)

ação, [195](#), [195q](#)

características, [574t-576t](#)

efeitos adversos, [580](#)

farmacocinética, [581](#)

interação com outros fármacos, [580](#)

mecanismo de ação, [580](#), [580f](#), [580t](#)

toxicidade aguda, [581](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Fármacos antidiabéticos, novo potencial, [391](#)

Fármacos antidiarreicos, [376-378](#), [723.e4](#)

Fármacos antieméticos, [373-375](#), [723.e4](#)

antagonistas de receptores, [373-375](#)

uso clínico, [374q](#)

Fármacos antiepilépticos, [453t](#), [546-558](#), [556q](#), [723.e6](#)

desenvolvimentos de novos fármacos, [556](#)

e gravidez, [557](#)

espasmos musculares e relaxamento muscular, [557](#)

mecanismo de ação, [549-552](#), [552q](#)

inibição da função dos canais de sódio, [550-552](#)

inibição dos canais de cálcio, [552](#)

potencializador da ação do GABA, [549](#)

propriedades, [550t-551t](#)

teratogenicidade, [700](#)

uso clínico, [557](#), [557q](#)

ansiedade, [538](#)

distúrbio bipolar, [587](#)

dor neuropática, [527](#)

fibromialgia, [527](#)

Fármacos antiesquizofrênicos *See* [Fármacos antipsicóticos](#)

Fármacos antifibrinolíticos, [307](#)

Fármacos antifúngicos, [653-657](#), [723.e7](#)

antibióticos, [655](#)

desenvolvimentos futuros, [657](#)

locais de ação, [654f](#)

síntese, [655-657](#)

Fármacos anti-helmínticos, [621](#), [621q](#), [671-675](#), [723.e8](#)

resistência, [674-675](#)

Fármacos anti-hipertensivos, [133](#), [276](#), [279t](#), [723.e2](#)

Fármacos anti-inflamatórios, [317-334](#), [723.e3](#)

efeitos adversos, [340](#)

para distúrbios de pele, [340](#)

prevenção da doença aterosclerótica, [288-289](#)

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), [723.e3](#), [723.e6](#)

ações/efeitos

analgesia, [320-321](#)

anti-inflamatório, [320](#)

antipirético, [320](#)

farmacológicos, [320](#)

no trato gastrointestinal, [369](#)

terapêuticos, [320-322](#)

características estruturais, [319f](#)

comumente usado, [322](#)

efeitos adversos, [321-322](#), [692-693](#), [695](#), [695t](#)

cardiovasculares, [322](#)

distúrbios gastrointestinais, [321](#)

reações cutâneas, [321](#)

renais, [321-322](#)

e função renal, [361](#)

e varfarina, [300](#)

inibição neurodegenerativa, [491](#)

interações medicamentosas, [137](#)

mecanismo de ação, [318-320](#)

na asma, [348](#)

uso clínico, [323q](#)

Fármacos antimaláricos, [661q](#), [666q](#), [723.e7](#)

alvos, [662t](#)

como fármacos antirreumáticos modificadores da doença, [327](#)

crise aguda, [661-662](#)

cura radical, [662](#)

e o ciclo de vida do parasita, [661q](#)

estrutura, [663f](#)

local de ação, [660f](#)

novo potencial, [666](#)

partição em função do pH, [104](#)

prevenção da transmissão, [662](#)

que afetam o metabolismo do folato, [664-665](#)

quimioprolifaxia, [661t](#), [662](#)

Fármacos antiplaquetários, [302-304](#), [723.e3](#)

angina instável, [254](#)

uso clínico, [304](#), [305q-306q](#)

doença vascular periférica, [282](#)

Fármacos antiprotozoários, [658-670](#), [723.e7](#)

desenvolvimentos futuros, [669](#)

Fármacos antipsicóticos, [453t](#), [559-569](#), [723.e6](#)

atípicos, para distúrbio bipolar, [587](#)

características, [563t-564t](#)

classificação, [562](#), [562q](#)

correlação entre a potência clínica e afinidade para os receptores de dopamina D₂, [561f](#)

desenvolvimentos futuros, [568-569](#)

efeitos, [452](#)

na secreção de prolactina no paciente esquizofrênico, [567f](#)

efeitos adversos, [567](#), [568q](#)

distúrbios motores extrapiramidais, [566](#), [567q](#)

efeitos endócrinos, [566](#)

eficácia clínica, [562-565](#)

emergências comportamentais, [568q](#)

esterificação, [111](#)

farmacocinética, [567-568](#)

mecanismo de ação, [565q](#)

propriedades farmacológicas, [565-566](#)

receptores de 5-hidroxitriptamina, [565-566](#)

receptores de dopamina, [565](#)

receptores muscarínicos de acetilcolina, [566](#)

uso clínico, [568q](#)

Fármacos antipsicóticos atípicos, [723.e6](#)

Fármacos antirreumáticos, [325-329](#), [325f](#)

modificadores de doença, [325-326](#), [326t](#)

Fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs), [326-327](#), [723.e3](#)

Fármacos antitireoidianos, [723.e5](#)

Fármacos antituberculostáticos, [639q](#)

Fármacos antitússicos, [353](#), [723.e3](#)

Fármacos antiulcerosos, [723.e4](#)

Fármacos antivirais, [642-652](#), [650q](#), [723.e7](#)

antagonista dos receptores de quimiocina, [648t](#)

biofarmacêuticos, [648t](#), [650](#)

imunomoduladores, [648t](#), [650](#), [650q](#)

inibidores da DNA polimerase, [648t](#), [650q](#)

inibidores da fusão do HIV com células hospedeiras, [648t](#), [651q](#), [723.e7](#)

inibidores da integrase, [648t](#)

inibidores da neuraminidase, [648t](#), [649](#), [650q](#)

inibidores da transcriptase reversa, [645-647](#), [648t](#), [650q](#)

inibidores de desmontagem viral, [648t](#), [649](#), [650q](#)

inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, [647](#), [648t](#), [650q-651q](#)

perspectivas para novos, [651](#)

Fármacos básicos

eliminação, [123](#)

fracos, [103-104](#), [104f](#)

ionização, [123](#)

ligação, [106-107](#)

Fármacos bloqueadores de neurônios noradrenérgicos, [194](#)

ação, [194](#)

Fármacos bloqueadores dos canais de sódio, [56](#), [255-256](#), [528](#)

uso clínico, [257q](#)

uso-dependentes, [256](#)

Fármacos bloqueadores neuromusculares, [167](#), [168t](#), [171q](#) *See also* [Agentes bloqueadores despolarizantes](#) [Agentes bloqueadores não despolarizantes](#)

Fármacos citotóxicos, [676](#), [679](#)

antibióticos, [679](#), [681t](#), [723.e8](#)

teratogenicidade, [697t](#), [699](#)

Fármacos com efeito central, [723.e2](#)

Fármacos de ácidos nucleicos, [708](#)

Fármacos de “estilo de vida”, [703-707](#), [704q](#)

classificação, [703](#)

definição, [703](#)

utilização comum, [704t](#)

Fármacos estabilizadores de humor, [586](#), [588q](#), [723.e6](#)

Fármacos fibrinolíticos, [723.e3](#)

Fármacos hemostáticos, [307](#), [723.e3](#)

Fármacos hipnóticos, [536-545](#), [545q](#), [723.e6](#)

dependência, [599t](#) *See also* [Fármacos ansiolíticos](#)

uso clínico, [545q](#)

Fármacos hipolipidemiantes, [289-291](#)

ensaios clínicos, [98](#)

Fármacos imunossupressores, [327-329](#), [328q](#), [723.e3](#)

uso clínico, [328q](#)

Fármacos leishmanicidas, [723.e7](#)

Fármacos neuroativos, [450-451](#)

Fármacos nootrópicos *See* [Fármacos potencializadores de memória](#)

Fármacos opioides, [515-526](#), [723.e6](#)

ações celulares dos, [518-519](#)

ações farmacológicas, [519-521](#)

antagonistas, [526](#), [526q](#)

aspectos químicos, [515-516](#)

características, [522t](#)

dependência, [521](#), [524q](#), [599t](#), [603q](#)

e fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, [527](#)

efeitos adversos, [524](#)

estruturas, [516f](#)

farmacocinética, [521-524](#)

locais de ação, [513f](#), [519](#)

mecanismo de ação, [518-519](#)

terminologia, [517q](#)

tolerância, [521](#), [524q](#)

Fármacos oxidados (“DOH”), [117f](#)

Fármacos potencializadores de memória, [453t](#), [594-595](#)

Fármacos psicodélicos, [595](#)

Fármacos psicotomiméticos, [453t](#), [589-597](#), [590t](#), [597q](#), [723.e6](#)

dependência, [599t](#)

Fármacos psicotrópicos

classificação, [452](#), [453t](#)

efeitos, [452](#)

na secreção de prolactina no paciente esquizofrênico, [567f](#)

Fármacos quimioterápicos, alvos, [22](#)

Fármacos relacionados com a heparina, [723.e3](#)

Fármacos semelhantes à anfetamina, [468](#)

Fármacos toxoplasmicidas, [723.e7](#)

Fármacos tripanocidas, [667-668](#)

Fármacos tripanossomicidas, [723.e7](#)

Fármacos vasoativos, [271-276](#), [271t](#)

distúrbios clínicos e, [282q](#)

uso clínico, [276-283](#), [279t](#)

Fármacos vasoconstritores, [271-272](#), [271t](#), [272q](#)

Fármacos vasodilatadores, [271t](#), [272-276](#), [273q](#), [723.e2](#)

ação direta, [272-273](#), [277q](#)

ação indireta, [274-276](#), [277q](#)

com mecanismo de ação desconhecido, [273](#), [277q](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Fascíolas sanguíneas, [673t](#)

Fase G₀ do ciclo celular, [67](#)

Fase G₁ do ciclo celular, [67](#)

Fase G₂ do ciclo celular, [67](#)

Fase M do ciclo celular, [68](#)

Fase S do ciclo celular, [68](#)

Fator ativador de plaquetas (PAF), [214](#), [220](#), [220q](#), [723.e1](#)

ação, [220](#)

biossíntese, [220](#)

papel na inflamação, [220](#)

Fator de ativação da protease apoptótica-1 (Apaf-1), [73](#)

Fator de células estaminais (SCF), [313f](#)

Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), [69-70](#)

Fator de crescimento do nervo (NGF), [39](#), [484-485](#)

na facilitação central, [510](#)

uso clínico, [529](#)

Fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), [69-70](#)

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), [69-70](#), [101-102](#), [267](#), [687](#)

Fator de crescimento epidérmico (EGF), [39](#), [69-70](#), [687](#)

Fator de crescimento insulina-símile (IGF)-1, [404-405](#), [439-441](#), [440f](#)

Fator de crescimento insulina-símile (IGF), [440f](#)

Fator de crescimento transformador (TGF), [39](#)

Fator de crescimento transformador (TGF)- α , [227t](#)

Fator de crescimento transformador (TGF)- β , [69-70](#), [439-441](#), [440f](#)

Fator de crescimento vascular derivado da glândula endócrina (EG-VEGF), [101-102](#)

Fator de Hageman, [224-225](#), [294](#)

Fator de iniciação apoptótico (AIF), [72](#)

Fator de liberação do hormônio do crescimento (GHRF), [403](#)

Fator de necrose tumoral (TNF), [72](#), [72f](#), [710](#), [723.e1](#)

Fator de necrose tumoral (TNF)- α , [228](#)

ações/efeitos, [227t](#)

e obesidade, [398](#)

na resposta imune inata, [79](#)

Fator de necrose tumoral (TNF)- β , [227t](#)

Fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), [237](#), [238f](#), [267](#)

Fatores de coagulação, [306](#)

fator II, [297f](#)

fator IX, [296](#)

fator IXa, [294](#)

fator Va, [294](#)

fator V de Leiden, [295-296](#)

fator VII, [294](#)

fator VIIa, [294](#)

fator X, [294](#)

fator Xa, [294](#)

fator XIa, [293](#)

fator XII, [294](#)

fator XIIa, [293](#)

fator XIII, [294-295](#)

Fatores de crescimento, [222](#)

como mediadores do SNC, [450](#)

e desenvolvimento de câncer, [677](#), [677f](#)

efeitos dos, [70f](#)

e inibição da neurodegeneração, [491](#)

interação com células e matriz extracelular, [69-70](#), [71q](#)

na asma, [348](#)

na hipertensão, [276-277](#)

no ciclo celular, [67](#)

Fatores de crescimento hematopoéticos, [312-315](#), [313f](#), [315q](#)

Fatores de hiperpolarização derivados do endotélio (EDHFs), [267](#)

Fatores de transcrição ativados por ligante, [42-43](#) *See also* [Receptores nucleares](#)

Fatores de transcrição (TF), [412f](#)

Fatores epigenéticos, [676](#)

Fatores estimulantes de colônias (CSFs), [39](#), [308](#), [314-315](#), [723.e1](#)

administração, [315](#)

efeitos adversos, [315](#)

uso clínico, [315q](#)

Fatores *digitalis*-símile, [259](#)

Fatores neurotróficos, [449-450](#), [451q](#)

Fator estimulante de colônias dos granulócitos, [315q](#)

Fator estimulante de colônias dos granulócitos/macrófagos (GM-CSF), [657](#)

Fator inibidor da liberação de prolactina (PRIF), [404t](#), [405f](#)

Fator intrínseco, [312](#)

Fator liberador de corticotrofina (CRF), [403](#)

Fator liberador de prolactina (PRF), [404t](#), [405f](#)

Fator natriurético atrial, [41q](#)

Fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF), [461](#), [484-485](#)
e depressão, [571](#)
facilitação central, [510](#)

Fator nuclear kappa beta (NFkB), [41](#)

Fator XII, [81](#)

Febre de Lassa, [650](#)

Feixe de His, [247](#)

Feixe medial do prosencéfalo, [467](#)

Felbamato, [555](#)
propriedades, [551t](#)

Felipressina, [533](#)

Fenacetina, [322](#)

Fenciclidina, [502](#), [595-596](#), [597q](#), [723.e6](#)
ações, [561](#)
bloqueador do receptor NMDA, [458-459](#)

Fenelzina, [572](#), [574t-576t](#), [582-583](#), [584q](#), [723.e1](#), [723.e6](#)

Fenfluramina, [399](#)
uso no esporte, [706](#)

Fenilalquilaminas, [262](#)

Fenilbutazona, [701](#)

Fenilefrina, [12](#), [723.e1](#)
ação, [185t](#)
uso clínico, [437](#)

Feniletanolamina N-metil transferase (PNMT), [180](#), [467](#)

Fenitoína, [434](#), [723.e6](#)
ação, [552](#)
antagonismo farmacocinético e, [17](#)
cinética de saturação, [130](#)

distribuição, [113](#)

efeitos adversos, [554](#), [694](#), [702q](#)

farmacocinética, [553](#), [553f](#)

hipersensibilidade, [140](#)

interação medicamentosa, [350](#)

isoniazida e, [638](#)

na gravidez, [557](#)

propriedades, [550t](#)

teratogenicidade, [697t](#), [698](#), [700](#)

uso clínico, [553-554](#), [556q](#)

Fenobarbital, [554-555](#), [723.e6](#)

ação, [549-553](#)

efeitos adversos, [554-555](#), [697](#)

farmacocinética, [554](#)

propriedades, [550t](#)

receptores nucleares e, [44](#)

Fenobarbitona, [612](#)

Fenofibrato, [290](#), [723.e3](#)

Fenoldopam, [277-278](#)

Fenoprofeno, [318t](#)

Fenotiazinas, [723.e4](#)

Fenoxibenzamina, [187-189](#), [188t](#), [195](#)

Fenoximetilpenicilina, [630](#), [630q](#)

Fentanila, [111](#), [515-516](#), [517q](#), [522t](#), [525](#), [723.e6](#)

estrutura, [516f](#)

Fenticonazol, [655](#)

Fentolamina

ação, [187-189](#), [188t](#)

uso clínico, [437](#)

Feocromocitoma, [189](#)

Ferritina, [309](#)

Ferro, [309-311](#), [311q](#)

absorção intestinal, [109](#)

administração, [310-311](#)

deficiência, [314](#)

distribuição, [309](#), [309f](#), [309t](#)

efeitos adversos, [310](#)

equilíbrio, [309-310](#)

renovação, [309-310](#), [309f](#)

sobrecarga, [310-311](#)

toxicidade, [310](#)

uso clínico de sais, [310q](#)

Ferro férrico (Fe^{3+}), [311q](#)

Ferro ferroso (Fe^{2+}), [311q](#)

Ferro parenteral, [310](#)

Fexofenadina, [332t](#), [723.e1](#)

FGF *See* [Fator de crescimento dos fibroblastos \(FGF\)](#)

Fibras de Purkinje, [247](#)

Fibratos, [290](#), [723.e3](#)

efeitos adversos, [290](#)

receptores nucleares e, [44](#)

uso clínico, [290q](#)

Fibrilação atrial, [248-249](#)

Fibrilação ventricular, [248](#)

Fibrina, [293](#)

Fibrinogênio, [293](#)

Fibrinólise, [304-307](#), [305f](#), [306q](#)

fármacos antifibrinolíticos, [307](#)

fármacos fibrinolíticos, [304-306](#)

contraindicações, [306](#)

efeitos adversos, [306](#)

uso clínico, [306](#), [306q](#)

inibidores, [723.e3](#)

Fibromialgia, [527](#)

Fibronectina, [70](#)

Fibrose cística, [708](#), [712](#), [715-716](#)

Fígado

circulação entero-hepática, [122](#)

efeitos do etanol no, [609-610](#)

e hormônios da tireoide, [420-421](#)

lesão alérgica, [701](#)

regeneração, [73](#)

toxicidade farmacológica, [140-141](#)

Filária, [671-672](#), [673t](#)

Filgrastim, [314](#), [723.e3](#)

Filtração glomerular, [122](#), [355-356](#)

efeitos da idade na, [134](#)

Finasterida, [340](#), [723.e5](#)

atividade androgênica, [431q](#), [432](#)

uso clínico, [366](#)

Fisostigmina, [143](#), [165](#), [172](#), [174t](#), [175q](#)

Fitomenadiona, [296-297](#)

FKBP (proteína ligante de FK), [328](#)

Flagelados, [658](#), [659t](#)

FLAP (proteína ativadora da 5-lipoxigenase), [218-219](#)

Flavina adenina dinucleotídeo (FAD), [237](#)

Flavina mononucleotídeo (FMN), [237](#)

Flavopiridol, [75](#)

Flebotomídeo, fêmea, [668](#)

Flecainida, [60-61](#), [256t](#), [257](#), [723.e2](#)

Fleming, Alexander, [626](#)

Flucitosina, [656](#), [723.e7](#)

Flucloxacilina, [630](#), [630q](#), [633q](#), [723.e7](#)

Fluconazol, [655-656](#), [723.e7](#)

efeitos adversos, [656](#)

interação medicamentosa, [350](#)

Fludarabina, [684](#), [684q](#)

Fludrocortisona, [415](#), [415q](#), [723.e4](#)

Flufenazina, [723.e6](#)

Fluido cerebrospinal (CSF), [101](#)

Fluido extracelular, [112](#)

Fluido intracelular, [112](#)

Fluido transcelular, [112](#)

Flumazenil, [503](#), [540-541](#), [543q](#), [608](#), [723.e6](#)

seletividade da subunidade do α -receptor GABA_A, [540t](#)

Flunitrazepam, [541](#)

seletividade da subunidade do α -receptor GABA_A, [540t](#)

Fluorodesoxiuridina monofosfato (FDUMP), [684](#)

Fluoroquinolonas

ações/efeitos, [620](#) *See also* [Quinolonas](#)

Fluorouracila, [23](#), [684](#), [684q](#), [723.e8](#)

absorção intestinal, [109](#)

ação, [684f](#)

Fluoxetina, [472](#), [474](#), [475q](#), [538](#), [572](#), [577](#), [579q](#), [723.e6](#)

características, [574t-576t](#)

efeitos adversos, [578-579](#)

uso clínico, [586](#)

para cessação tabágica, [607](#)

para dependência tabágica, [603q](#)

Flupentixol

características, [563t-564t](#)

uso clínico, [568q](#)

Flupentixol decanoato, [568q](#)

Flupirtina, uso clínico, [529](#)

Fluranos, [723.e5](#)

Flurazepam, [539t](#)

Flurbiprofeno, [318t](#)

Flutamida, [431-432](#), [431q](#), [687](#), [723.e5](#), [723.e8](#)

Fluticasona, [351](#)

Fluvoxamina, [572](#), [574t-576t](#), [577](#), [579q](#), [723.e6](#)

Fluxo craniano, [145](#)

Fluxo sanguíneo coronário, [251-252](#), [252q](#)

controle neural e humoral, [252](#)

controle vascular, [251-252](#)

fatores físicos, [251](#), [252f](#)

Fobias, [536](#)

Focomelia, [699](#)

Fogo de santo antônio, [201](#)

Folato

ações/efeitos, [616-617](#)

agentes antibacterianos que interferem em, [626-630](#), [630q](#)

fármacos antimetabólicos que afetam o metabolismo do, [664-665](#)

síntese, agentes antibacterianos que interferem em, [626-630](#), [630q](#)

Folcodina

ações/efeitos, [520](#)

para a tosse, [353](#)

Folículo de Graaf, [425](#)

Folículos capilares, [336-337](#)

Folitropina, [433](#)

Fomepizol, [612](#)

Fondaparinux, [723.e3](#)

Formaldeído, [607](#), [612](#)

Formeterol, [723.e3](#)

Formil-FH₄ (formil tetra-hidrofolato), [312](#)

Formoterol

asma, [348](#), [349q](#)

doença pulmonar obstrutiva crônica, [353](#)

Formulação, [109](#)

Forscolina, [33](#)

Fosaprepitanto, [375](#)

Foscarnete, [620q](#), [649](#), [723.e7](#)

Fosfatases, [39](#)

Fosfatidiletanolamina (PE), [234f](#)

Fosfatidilinositol-3-quinase (PI₃), [41](#)

Fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂), [34-35](#), [35f](#)

Fosfato de cálcio, [439](#)

Fosfatos

metabolismo, [441](#)

nos ossos, [439](#)

preparações de ligação, [365-366](#)

Fosfato sódico de Menadiol, [296-297](#)

Fosfenitoína, [487](#)

Fosfodiesterases (PDEs), [33-34](#)

Fosfolipase A₂, [214](#)

Fosfolipase C, [34-35](#), [214](#)

Fosfolipase C β (PLC β), [34-35](#)

Fosfolipase D, [214](#)

Fosfolipases, [382](#)

Fosfolipídeos

clivagem, [478](#)

mediadores derivados dos, [214q](#), [216f](#)

Fosforamidona, [268](#)

Fosforilação, [39](#), [222](#)

de receptores, [17](#)

na transdução de sinal, [42q](#)

Fração, [127](#)

Frovatriptana, [205t](#)

Fulvestranto, [686](#)

Fumarato, [310](#)

Fumo do tabaco, [118](#)

Função de ativação 1 (AF1), [43](#)

Função de ativação 2 (AF2), [43](#)

Função de canal, [56-60](#)

Função tubular renal, [360q](#)

Funcionalização, [116](#)

Fungicidina, [655](#)

Fungos dimórficos, [653](#), [654t](#)

Fungos filamentosos, [653](#), [654t](#)

Fungos semelhantes a leveduras, [653](#), [654t](#)

Fura-2, [50](#)

Furoato de diloxanida, uso clínico, amebíase, [667](#)

Furosemida, [361](#), [362f](#), [723.e2](#), [723.e4](#)

efeitos da doença na, [136](#)

eliminação, [360](#)

uso no esporte, [705t](#)

G

GABA (ácido γ -aminobutírico), [462-465](#), [465q](#), [673](#), [723.e5](#)

armazenamento, [462](#)

efeito dos fármacos antiepilépticos no, [549](#)

funções do, [455f](#), [462](#)

no cérebro, [454](#)

síntese, [462](#)

transmissão NANC, [149](#), [152t](#)

transportadores, [151](#)

Gabapentina, [527q](#), [555](#), [723.e6](#)

ação, [549](#), [552](#)

nos canais iônicos, [23](#)

propriedades, [551t](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

GABA_A extrasináptico, [462](#), [463f](#)

GABA transaminase, [462](#)

Gabazina, [463](#)

Gaboxadol, [462-463](#)

Gado, transgênico, [710](#)

Galamina, [158](#)

Galanina, [509](#)

Galantamina, [489](#), [490q](#), [490t](#), [723.e5](#)

Ganaxolona, [556](#)

Ganciclovir, [723.e7](#)

Gânglio autônomo, [144](#)

Gânglio pré-vertebral, [144-145](#)

Gânglios/gânglio

bloqueio farmacológico, [165-167](#)

efeitos do, [166-167](#), [167q](#)

uso clínico, [165-166](#), [277](#)

estimulantes, [165](#)

medicamentos que afetam, [165-170](#)

Gânglios pélvicos, [145](#)

Gastrina, [368](#), [723.e4](#)

GDP (guanosina difosfato), [30-31](#)

Gefitinibe, [75](#), [134](#), [688](#)

Gemeprosta, [219q](#), [436q](#)

Gemcitabina, [684](#), [723.e8](#)

Gene CFTR, [65](#)

Gene Db, [394](#)

Gene do receptor β_3 adrenérgico e obesidade, [398](#)

Gene *Fat*, [394](#)

Gene *Ob*, [394](#)

Gene *P53*, [68-69](#)

Gene relacionado com o éter-*a-go-go* humano (HERG), [59-60](#)

Gene retinoblastoma (Rb), [69f](#)

Gene(s)

e obesidade, [398-399](#)

influência na farmacocinética, [133](#)

medicina personalizada, [133](#)

mutação, [137](#)

polimorfismos, [137-138](#)

Genes supressores de tumor, [677](#)

Genes transfetados, [714](#)

Genes Trifty, [393](#)

Gene Tub, [394](#)

Genfibrozila, [290](#), [723.e3](#)

Genisteína, [428](#)

Gentamicina, [134](#), [634](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [636q](#)

distribuição, [113](#)

espectro antibacteriano da, [634](#)

Gepirona, [543](#)

Gestodeno, [118-119](#), [429](#), [433](#)

Giardia, [377](#)

Giardia lamblia, [669](#)

Giardíase, [669](#)

Gigantismo, [405](#)

Glândula hipófise, [402-408](#)

anterior, [402](#)

efeitos dos glicocorticoides, [412](#)

e hipotálamo, [407q](#)

hormônios, [403-407](#), [404t](#)

relações vasculares e neuronais na, [403f](#)

e adeno-hipófise, [402-417](#)

hormônios hipotalâmicos, [402-403](#)

lobo intermediário, [402](#)

posterior, [402](#), [403f](#), [407-408](#), [407q](#)

Glândulas écrinas, [335](#), [337](#)

Glândulas salivares, [145](#)

Glândulas sebáceas, [336-337](#)

Glândulas sudoríparas, [145](#), [335-337](#)

Glargina, insulina, [387](#)

Glaucoma

fármacos que causam, [162-163](#)

fármacos usados para, [163t](#)

Glibenclamida, [388](#), [389t](#)

Glibera, [714](#)

Gliburida, [723.e4](#)

Glicerofosfolípídeo (GPL), [234f](#)

Glicerol, [376](#)

Glicina, [454](#), [465](#), [465q](#), [723.e5](#)

receptor, [465](#), [608](#)

transportadores, [151](#), [465](#)

Gliclazida, [723.e4](#)

Glicocorticoides, [329](#), [340](#), [350-351](#), [351q-352q](#), [374t](#), [378](#), [381t](#), [410q](#), [686](#), [687q](#), [723.e3-723.e4](#)
ações e mecanismos, [351](#)

efeitos adversos, [351](#) *See also* [Esteroides suprarrenais](#)

Glicocorticoides inalados, [723.e3](#)

Glicofosfatidilinositol (GPI), [315](#)

Glicogênio sintase quinase 3 (GSK3), [587](#)

Glicogênio sintase quinase-3 β , [489](#)

Glicólise, [382](#)

Glicopeptídeos, [628t](#), [632](#), [633q](#)

Glicoproteína (GP), [302f](#)

Glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), [137](#)

Glicose sanguínea

efeitos dos hormônios na, [381t](#)

pâncreas endócrino e, [384q](#)

Glicose, tolerância reduzida, [363](#)

Glicosídeos cardíacos, [258-260](#), [723.e2](#)

ações/efeitos, [259](#), [259f](#)

efeitos no potássio extracelular, [259-260](#)

farmacocinética, [260](#)

mecanismo, [259](#)

uso clínico, [260q](#), [280](#)

Glicosilação, [222](#)

Glipizida, [388](#), [389t](#)

Gliptinas, [391](#)

Globulina hiperimune, [650](#)

Globulina ligante de corticosteroide (CBG), [414](#)

Globulina ligante de tireoxina (TBG), [420-421](#)

Glóbulos vermelhos, [308](#)

Glomérulo, [355](#)

Glucagon, [380](#), [381t](#), [384](#), [723.e4](#)

ação, [384](#)

efeito na contração miocárdica, [260](#)

na hipoglicemia, [384](#)

papel na regulação do peso corporal, [395t](#)

secreção, [384](#)

uso clínico, [385q](#)

Gluconato, [310](#)

Gluconato de cálcio, [366](#), [447](#)

Glucoquinase, [391](#)

Glut-2, [382](#)

Glut-4, [382](#)

Glutamato, [454-461](#), [723.e5](#)

efeitos do etanol, [608](#)

esquizofrenia, [561](#)

excitotoxicidade, [459](#), [484](#)

na via nociceptiva, [510](#), [511f](#)

no SNC, [450](#), [454](#)

plasticidade sináptica, [458-459](#)

potencialização de longo prazo, [457f](#), [458-459](#)

transporte de, [454-455](#), [455f](#)

Glutamina, [454](#)

transporte de, [454-455](#), [455f](#)

Glutationa (GSH), [118](#)

depleção de, [694](#)

GMP cíclico (cGMP), [237](#), [240](#), [273](#)

Golimumabe, [330t](#)

Gonadorrelina, [432](#), [433q](#), [723.e4](#)

Gonadotrofina coriônica humana (HCG), [425-426](#), [427q](#)

farmacocinética, [433](#)

preparados, [433](#)

uso clínico, [433](#)

Gonadotrofinas, [432-433](#)

análogos, [432-433](#)

farmacocinética, [433](#)

preparados de, [433](#)

uso clínico, [433](#)

Gonadotrofos, [402](#)

Gordura, organismo

branca, [397](#)

castanha, [397](#)

fracionamento de fármacos na, [107-108](#)

Goserelina, [432](#), [686](#), [723.e5](#)

Gota, [330-331](#), [331q](#)

fármacos usados na, [723.e3](#)

GPCR quinases (GRKs), [36](#)

Gráfico de Scatchard, [19](#)

Granisetrona, [375](#), [473](#), [689-690](#), [723.e1](#), [723.e4](#)

Gravidez

e eficácia farmacológica, [136](#)

e fármacos antiepilépticos, [557](#)

efeitos do tabaco na, [606](#)

Gregory, James, [2](#)

Grelina, [395t](#), [396-397](#)

Griseofulvina, [655](#)

efeitos adversos, [655](#)

farmacocinética, [655](#)

Grupos sulfidril, modificação, [694](#)

GSSG, [694](#)

GTP (guanosina trifosfato), [30-31](#)

Guanetidina, [194](#), [723.e1](#)

ação, [193t](#)

uso clínico, [423](#)

Guanfacina, [592](#)

Guanilil ciclase, [41](#), [240](#), [478](#)

Guvacina, [462](#)

H

HAART *See* [Terapia antirretroviral altamente ativa \(HAART\)](#)

Haemophilus spp., [627t](#), [632](#)

Haloperidol, [375](#), [562](#), [723.e6](#)

características, [563t-564t](#)

distribuição, [113](#)

uso clínico, [568q](#)

Halotano, [506-507](#), [507q](#), [723.e5](#)

características, [505t](#)

efeitos adversos, [694-695](#), [695q](#), [701](#), [702q](#)

efeitos no sistema respiratório, [501](#)

farmacocinética, [506q](#)

indução e recuperação, [504-506](#)

metabolismo, [507](#)

Hanseníase, [639-640](#), [640q](#)

Haptenos, [700](#)

Helicobacter spp., [627t](#)

Helicobacter pylori, [369](#), [371-372](#)

Helicobacter pylori, antibióticos para, [723.e4](#)

Helmintíase, [671](#)

Hematopoese megaloblástica, [311](#)

Heme, [240](#)

Hemicolínio, [170](#), [171q](#)

Hemocromatose, [310](#)

Hemófagas, [672](#)

Hemofilia B, [296](#)

Hemoglobina, [309](#)

Hemoglobinopatias, [708](#)

Hemoglobinúria noturna paroxística (PNH), [315](#), [316f](#)

Hemorragia, como efeitos secundários da heparina, [298](#)

Hemorragia subaracnóidea (SAH), [269f](#)

Hemossiderina, [309](#)

Hemostase, [293-307](#), [295q](#)

Heparina (incluindo heparinas de baixo peso molecular), [297-299](#), [723.e3](#)

administração, [298](#)

compartimento plasmático, [113](#)

doses repetidas, [128](#)

efeitos adversos, [298-299](#), [701](#)

eliminação/excreção, [122](#)

farmacocinética, [298](#)

mecanismo de ação, [298](#), [298f](#)

Heparinas de baixo peso molecular (LMWHs), [298](#)

Hepatotoxicidade, [300](#), [693-695](#), [695q](#)

paracet, [324](#)

HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2), [141](#), [687](#)

Herbal ecstasy, [597](#)

Herceptina, [687](#), [710](#)

Heroína, [522t](#), [524-525](#)

estrutura, [516f](#) *See also* [Diamorfina](#)

Herpes labial, [642-643](#)

Herpesvírus, [713](#)

Herpes-zóster, [642-643](#), [649q](#)

Heterodímero não permissivo, [44](#)

Heterodímero permissivo, [44](#)

Hexadecilfosfocolina, [668](#)

Hexametônio, [166](#), [723.e1](#)

Hialuronidase, [111](#)

Hibridoma, [710](#)

Hidralazina, [701](#), [723.e2](#)

- efeitos adversos, [702q](#)
- metabolismo, [139](#)
- uso clínico, [280](#)
- vasodilatação, [273](#)

Hidrato de cloral

- e varfarina, [300](#)
- uso clínico, [544](#)

Hidrazina, [723.e2](#)

Hidrocarbonetos, [607](#)

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, [119](#)

Hidrocarbonetos halogenados, [498](#)

Hidroclorotiazida, [723.e2](#)

Hidrocodona, dependência, [599t](#)

Hidrocortisona, [408-409](#), [414](#), [723.e4](#)

- farmacocinética, [414](#)
- para doença pulmonar obstrutiva crônica, [353](#)
- para emergências alérgicas, [352](#)
- para o estado de mal asmático, [351](#)

Hidromorfona, [522t](#)

γ -hidroxibutirato (GHB), [465](#)

- dependência, [599t](#)
- uso clínico, [613](#)

Hidroxicarbamida, [308](#), [315](#), [682](#), [688-689](#), [723.e3](#)

- administração, [315-316](#)

efeitos adversos, [315-316](#)

mecanismo de ação, [315](#)

Hidroxicloroquina, [327](#), [723.e3](#)

Hidróxido de alumínio, [365-366](#)

Hidróxido de magnésio, [371](#)

Hidroxilação do anel, [581](#)

Hidroxiprogesterona, [429](#)

Hidroxizina, [332t](#)

Hidroxocobalamina, [312q](#), [723.e3](#)

Hifas, [653](#)

Hiosciamina, [597](#)

Hioscina, [163-164](#), [597](#), [723.e4](#)

ações/efeitos, [476](#)

efeitos, [165](#)

motilidade gastrointestinal, [377](#)

uso clínico, antiênese, [375](#)

Hiperalgisia, [510](#)

como efeito dos opioides, [519](#)

Hipérbole retangular, [19](#), [19f](#)

Hipercalemia, [366](#)

Hipercolesterolemia, [244](#), [290-291](#)

Hipercolesterolemia familiar (FH), [136](#), [286](#)

Hiperfagia, [394](#)

Hiperfosfatemia, [365-366](#)

Hiperglicemia, [385](#)

induzida por adrenalina, [191](#)

Hiperlipoproteinemia, [287t](#)

Hiperparatiroidismo, [441-442](#)

Hiperpirexia maligna, [138](#)

Hiperplasia, [74](#)

Hiperplasia prostática benigna, [184](#)

Hiperprolactinemia, [437](#)

Hiper-reatividade brônquica, [345](#)

Hipersensibilidade, [700-701](#), [702q](#)

- como efeito de anestésicos locais, [533](#)
- efeitos adversos da heparina, [299](#)
- mecanismos imunológicos, [700](#)
- tipo II (citotóxica dependente de anticorpo), [89](#)
- tipo III (mediada por complexos), [89](#)
- tipo I (imediate/anafilática), [88-89](#)
- tipo IV (mediada por células/tardia), [89](#)
- tipos clínicos, [700-701](#)

Hipersensibilidade anafilática, [88-89](#)

Hipersensibilidade citotóxica dependente de anticorpos, [89](#)

Hipersensibilidade mediada por células, [89](#)

Hipersensibilidade mediada por complexo, [89](#)

Hipersensibilidade tardia, [89](#)

Hipertensão, [190](#), [276-278](#), [278f](#)

- efeito de IMAOs, [584](#)
- pulmonar, [198](#), [206](#), [282-283](#), [282q](#), [283f](#)

Hipertensão essencial, [276-277](#)

Hipertensão pulmonar, [198](#), [206](#), [282-283](#), [282q](#), [283f](#)

- fármacos para, [723.e2](#)

Hipertermia maligna, [506](#)

- induzida por suxametônio, [170](#)
- proteína RyR na, [53](#)

Hipertermia, maligna *See* [Hipertermia maligna](#)

Hipertireoidismo, [421](#)

- e eficácia farmacológica, [136](#)
- tratamento, [421-423](#)

Hipertrofia prostática benigna, [366](#)

Hiperuricemia, [331q](#), [362](#)

Hipoaldosteronismo, [299](#)

Hipocalcemia, [363](#)

Hipoderme, [335](#)

Hipoglicemia, [380](#)

como efeito secundário dos antagonistas do receptor β , [191](#)

Hipogonadismo, [437](#)

efeitos do estrogênio, [428](#)

Hipomagnesemia, [362](#)

Hiponatremia, [363](#), [408](#)

Hipoparatiroidismo, [446](#)

Hipotálamo

efeito dos glicocorticoides, [412](#)

e glândula adeno-hipófise, [407q](#)

hormônios, [402-403](#), [404t](#)

na regulação do peso corporal, [394](#)

Hipotensão

efeitos dos opioides, [520](#)

pós-exercício, [167](#)

postural, [167](#)

Hipotensão ortostática, [567](#)

Hipotensão pós-exercício, [167](#)

Hipotensão postural, [167](#)

Hipotermia, [136](#)

Hipótese do receptor de reserva, [8-9](#)

Hipótese transrepressão, [416](#)

Hipotireoidismo, [421](#)

congenito, [421](#)

e eficácia farmacológica, [136](#)

tratamento, [423](#)

Hipóxia difusional, [507](#)

Hirsutismo, [338](#)

tratamento farmacológico do, [336t](#)

Hirudinas, [299](#)

Histamina, [212-213](#), [213q](#), [368](#), [477](#), [723.e1](#), [723.e5](#)

ação, [8](#), [213](#)

armazenamento, [212-213](#)

inibição pelas catecolaminas, [187](#)

liberação, [213](#)

como efeito dos opioides, [520](#)

na asma, [346](#)

no SNC, [477](#), [480q](#)

receptores, [213](#) *Ver* Receptores específicos de histamina

resposta imune inata e, [82](#)

resposta tríplice, [213](#)

síntese, [212-213](#)

vômitos, [372](#)

Histaminase, [213](#)

Histaminócitos, [212-213](#)

Histone desacetilase (HDAC), [349](#)

Histoplasma capsulatum, [654t](#)

HIV/AIDS, [643f](#), [644-645](#), [646f-647f](#)

geneterapia, [716](#)

HIV-1, [644](#)

HIV-2, [644](#)

terapia de combinação, [650-651](#), [651q](#)

tratamento, [651q](#) *See also* [Fármacos antivirais](#)

vetores genéticos, [713](#)

HLA*1502, [140](#)

HLAB*5701, [140](#)

HLA-DQB1*0201, [140](#)

Homeopatia, [2](#)

Homocisteato no SNC, [454](#)

Homocisteína-metionina metiltransferase, [312](#)

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), [405-406](#), [407q](#), [571](#)

ações, [406](#)

receptores com mutação, [48](#)

regulação, [405-406](#), [406f](#)

Hormônio antidiurético (ADH), [358](#), [407-408](#)

ação, [408](#)

e diabetes insípido nefrogênico, [359-360](#)

efeitos adversos, [408](#)

farmacocinética, [408](#)

papel do, [407-408](#)

receptores, [408](#)

regulação da secreção, [407-408](#)

uso clínico, [280](#), [407q](#)

vasoconstrição, [271-272](#), [272q](#)

vias de administração, [111](#)

Hormônio da tireoide, [418](#)

mecanismo de ação, [420](#)

metabolismo, [420-421](#)

síntese, armazenamento e secreção da, [418](#), [419f](#)

captação de iodo plasmático pelas células foliculares, [418](#)

secreção, [418](#), [419f](#)

transporte, [420-421](#)

Hormônio de crescimento humano (hGH), [708](#)

uso no esporte, [705t](#), [706](#), [707q](#)

Hormônio do crescimento, [381t](#), [403-405](#), [723.e4](#)

ação, [404](#)

distúrbios de produção, [404-405](#)

efeitos da dopamina no, [472](#)

e hormônios da tireoide, [420](#)

na hipoglicemia, [380](#)

regulação da secreção, [403](#)

uso no esporte, [405](#)

Hormônio estimulante das células intersticiais (ICSH), [426-427](#)

Hormônio foliculoestimulante (FSH)

ciclo menstrual, [425](#), [426f](#)

farmacocinética, [433](#)

no sistema reprodutivo masculino, [426-427](#)

preparações, [433](#)

uso clínico, [433](#)

Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), [571](#)

Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), [403](#), [433q](#)

agonistas e antagonistas, [432](#)

efeitos adversos, [432](#)

farmacocinética, [432](#)

regulação, [432f](#)

uso clínico, [432](#)

análogos, [686](#), [687q](#), [723.e5](#)

ciclo menstrual, [425](#), [427q](#)

na sistema reprodutivo masculino, [426-427](#)

transmissão NANC, [152t](#)

vias de administração, [111](#)

Hormônio libertador de tireotrofina (TRH), [403](#), [418-419](#), [420f](#)

Hormônio luteinizante (LH), [426f](#), [427q](#)

ciclo menstrual, [425](#)

farmacocinética, [433](#)

no sistema reprodutivo masculino, [426-427](#)

preparações, [433](#)

uso clínico, [433](#)

Hormônio melanócito-estimulante (MSH), [406-407](#)

Hormônio γ -melanócito-estimulante (γ -MSH), [407](#)

Hormônio da paratireoide (PTH), [441-442](#), [723.e5](#)

e homeostasia do osso mineral, [444q](#)

e metabolismo do cálcio, [441](#), [442f-443f](#)

e teriparatida, [446](#)

Hormônio(s), [686](#), [687q](#), [723.e8](#)

adeno-hipófise, [403-407](#), [404t](#)

antagonistas, [686-687](#)

do trato gastrointestinal, [367](#)

envolvido no metabolismo e remodelação óssea, [441-444](#)

fármacos anticâncer, [680](#), [681t](#)

hipotalâmico, [402-403](#), [404t](#)

na regulação do equilíbrio energético, [396f](#)

na regulação do peso corporal, [116-118](#), [395t](#)

uso no esporte, [705t](#), [707q](#) *Ver* hormônios específicos

Hormônios das ilhotas pancreáticas, [380-385](#)

Hormônios esteroides

absorção retardada, [111](#)

esterificação, [111](#)

Hormônios hipofisários, [723.e4](#)

Hormônios hipotalâmicos, [402-403](#)

Hormônios locais, [723.e1](#)

Hormônios peptídicos, [394](#)

Hormônios sexuais, efeitos comportamentais dos, [427-428](#)

Hormônio tireoestimulante (TSH)

produção, [419](#), [420f](#)

regulação da função tireoide, [418-419](#)

Hormônio α -melanócito-estimulante (α -MSH), [406](#)

Humor aquoso, [162-163](#)

Huntingtina, [496](#)

Hymenolepis nana, [671](#)

I

Ibandronato, [444f](#), [445](#)

Ibogaína, [597](#)

Ibuprofeno, [318t](#), [723.e3](#)

interações medicamentosas, [137](#)

Icatibanto, [225](#), [723.e1](#)

uso clínico, [352](#)

Ice See [Metanfetamina](#)

IC₅₀, [616-617](#)

Icterícia, [567](#)

Idade

efeitos no metabolismo do fármaco, [135](#)

eliminação renal, [134](#), [135f](#), [135t](#)

e responsividade dos fármacos, [134-135](#)

variação na sensibilidade aos fármacos, [135](#)

Idarubicina, [685](#)

Idazoxano, [189](#), [468](#)

Ifenprodil, [458](#)

Ifosfamida, [682](#)

Ilhotas de Langerhans, [380](#)

Iloprost, [723.e2](#)

Imatinibe, [41](#), [75](#), [687-688](#), [688q](#)

e BCR-ABL1, [141](#)

Imidazolininas, [437-438](#)

Imidazol N-metiltransferase, [213](#)

Imidazoquinolonas, [79](#)

Imipenem, [632](#), [633q](#)

Imipramina, [194-195](#), [572](#), [579-580](#), [582q](#), [723.e6](#)
ação, [193t](#), [195](#)
características, [574t-576t](#)
farmacocinética, [581f](#)

Imiquimode, [342](#)

Imunidade passiva, [710](#)

Imunodeficiência combinada severa (SCID), [714](#)
ligada ao X, [715t](#)

Imunógenos, [675](#)

Imunoglobulinas (Ig), [650](#), [650q](#)

Imunomoduladores, [648t](#), [650](#), [650q](#), [723.e7](#)

Imunossupressão, etanol e, [609](#)

Inconsciência, [500](#)

Incontinência, [366](#)

Incretina-miméticos, [390-391](#), [723.e4](#)

Incretinas, [381-382](#), [385](#), [723.e4](#)

Indapamida, [363](#), [723.e2](#)

Índice de massa corporal (IMC), [393](#)

Índice de sensibilidade internacional (ISI), [300](#)

Índice terapêutico, [99-100](#), [100q](#)

Indinavir, [650q](#), [723.e7](#)

Indometacina, [318t](#), [723.e3](#)
interação farmacológica, [137](#)

Indução, enzima, [119](#)

Inervação parassimpática, sistema respiratório, [344](#)

Inervação simpática, sistema respiratório, [344-345](#)

Infarto do miocárdio, [255](#), [692-693](#)

Infecções

geneterapia para, [716](#)

pele, [339](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

Infecções fúngicas/fungos, [653](#), [654t](#)

tratamento *See* [Fármacos antifúngicos](#)

Infecções helmínticas, [671-672](#)

tratamento *See* [Fármacos anti-helmínticos](#)

Infecções oportunistas, [653](#)

Infecções por herpes simples, [649q](#)

Inflamação

adenosina trifosfato na, [210-211](#)

citocinas na, [226](#)

e barreira hematoencefálica, [452](#)

neurogênica, [226](#), [344-345](#), [509](#)

papel das bradicininas, [225-226](#)

papel do fator ativador de plaquetas, [220](#)

papel do óxido nítrico, [225](#)

papel dos leucotrienos, [219-220](#)

prostanoides na, [218](#)

respostas sistêmicas, [88-89](#)

Inflamação neurogênica, [226](#), [344-345](#), [509](#)

Inflamassomas, [79](#)

Infliximabe, [15](#), [329](#), [330t](#), [340](#), [378](#), [711t](#), [722](#), [723.e1](#), [723.e3](#)

Ingestão alimentar

controle da, [394-397](#), [396f](#)

e obesidade, [397-398](#)

Inibidor da apoptose (IAP), [72f](#)

Inibidor da integrase, [648t](#)

Inibidor da parede celular bacteriana, [723.e7](#)

Inibidor de ligação ao diazepam, [541](#)

Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)-1, [270](#), [295-296](#)

Inibidores colinesterásicos, para a doença de Alzheimer, [489-490](#), [490t](#)

Inibidores da 5-lipoxigenase, [723.e3](#)

Inibidores da aldose redutase, [386](#)

Inibidores da anidrase carbônica, [364](#), [723.e4](#)

Inibidores da aromatase, [687](#), [687q](#)

Inibidores da bomba de prótons, [370-371](#), [723.e4](#)

- efeitos adversos, [371](#)
- farmacocinética, [371](#)
- uso clínico, [370q](#)

Inibidores da captura da serotonina e noradrenalina (SNRIs), [581-582](#)

Inibidores da captura de noradrenalina, [538](#), [572](#), [574t-576t](#)

Inibidores da ciclo-oxigenase (COX), [317-325](#), [319q](#), [322q](#), [690](#), [723.e3](#)

- comparação de, [318t](#)
- e contração uterina, [436](#)
- efeitos adversos, [322](#)

Inibidores da DNA polimerase, [648-649](#), [648t](#), [650q](#), [723.e7](#)

Inibidores da entrada de monoamina, [572](#), [574t-576t](#), [577-582](#)

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), [723.e2](#)

- causando angioedema, [352](#)
- insuficiência renal, [363](#)
- prevenção da doença aterosclerótica, [288](#)
- teratogenicidade, [697t](#), [698](#)

Inibidores da fosfodiesterase, [437-438](#)

- efeito na contração miocárdica, [260](#)
- efeitos adversos, [438](#)
- farmacocinética, [437-438](#)
- interações medicamentosas, [437-438](#)
- mecanismo de ação, [437](#), [437f](#)

tipo V, [243](#)

uso clínico, disfunção erétil, [436-438](#), [437f](#)

vasodilatação, [273](#)

Inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B), [495](#)

para o Parkinson, [495](#)

Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), [572](#), [582-584](#), [583t](#), [584q](#), [723.e6](#)

aspectos químicos, [583](#)

características, [574t-576t](#)

efeitos adversos, [583-584](#)

efeitos farmacológicos, [583](#)

farmacocinética, [131](#)

interação medicamentosa, [137](#), [584](#)

interações alimentares, [584](#)

toxicidade, [583-584](#)

uso clínico, para ansiedade, [538](#)

Inibidores da neuraminidase, [648t](#), [649](#), [650q](#), [723.e7](#)

Inibidores da protease, [288](#), [647-648](#), [648t](#), [650q-651q](#), [723.e7](#)

Inibidores da proteína quinase, fármacos anticâncer, [680](#), [681t](#), [687-688](#), [688f](#)

Inibidores da renina, [274t](#), [274](#)

Inibidores da síntese de TXA₂, [302f](#)

Inibidores da síntese proteica bacteriana, [723.e7](#)

Inibidores da topoisomerase, [723.e7](#)

Inibidores da transcriptase reversa, [645-647](#), [648t](#), [650q-651q](#), [723.e7](#)

Inibidores da α -glicosidase, [390](#), [723.e4](#)

Inibidores diretos da trombina, [299](#)

Inibidores do folato, [723.e7](#)

Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, [647](#), [648t](#), [650q-651q](#)

Inibidores nucleosídicos de transcriptase reversa, [651q](#)

Inibidores seletivos da captura de serotonina (SSRIs), [197](#), [472](#), [572](#), [574t-576t](#), [579q](#), [723.e6](#)

ansiedade, [538](#)

Inibidores seletivos de captura da 5-hidroxitriptamina, [577-579](#)

efeitos adversos, [578-579](#)

farmacocinética, [577](#)

Inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPS), [70](#)

Inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, [289-290](#), [290q](#)

Injeção de fármacos, [111](#)

Injeção intramuscular de fármacos, [111](#)

Injeção intratecal, [111-112](#)

Injeção intravenosa de fármacos, [111](#)

Injeção intravítrea, [112](#)

Injeção subcutânea de fármacos, [111](#)

Inosina monofosfato desidrogenase, [329](#)

Inosina pranobex, [650](#), [650q](#)

Inositol (1, 4, 5) trisfosfato (IP₃), [35](#)

Inositol fosfato, [35](#)

Inositol monofosfatase, [587](#)

Inositol tetrafosfato (IP₄), [35](#), [36f](#)

Inseticidas, [535](#)

Insônia, [474](#)

Insuficiência cardíaca, [250-251](#), [279-280](#), [280f](#), [281q](#), [715t](#)

fármacos usados na, [723.e2](#)

Insuficiência cardíaca, antagonistas dos receptores β , [191](#)

Insuficiência renal, [365-366](#)

Insulina, [380-384](#), [381t](#), [708-709](#), [723.e4](#)

ações, [382-384](#)

efeitos de ação longa, [383-384](#)

efeitos, [382t](#)

efeitos adversos, [387](#)

farmacocinética, [387](#)

liberação em duas fases, [381f](#)

mecanismo de ação, [384](#)

na regulação do peso corporal, [395t](#)

para o tratamento do diabetes melito, [387](#)

preparações, [387](#)

secreção, [381-382](#)

 fármacos que estimulam, [389-391](#)

 fatores reguladores, [381f](#)

síntese, [381-382](#)

uso clínico, [387q](#)

uso no esporte, [705t](#)

vias de sinalização, [383f](#)

Insulina glargina, [387](#), [723.e4](#)

Insulina isófano, [387](#)

Insulina lispro, [387](#), [723.e4](#)

Integrase retroviral, [712](#)

Integrinas, [79-80](#)

 papel, [70](#)

Integrans, [622](#)

Interações, fármacos, [136-137](#), [137q](#)

 farmacocinética, [137](#) *Ver* Fármacos específicos

 farmacodinâmica, [136-137](#)

Interações heterotópicas, [148-149](#)

Interações homotípicas, [148-149](#)

Interfase, na divisão celular, [67](#)

Interferona- γ , [650](#)

 ações/efeitos, [227t](#)

 uso clínico, [228](#)

Interferona (IFN), [39](#), [650](#), [723.e1](#), [723.e7](#)

Interferona imune, [650](#)

Interferona- β , [228](#), [650](#)

ações/efeitos, [227t](#)

uso clínico, [228](#), [229q](#)

Interferona- α , [228](#)

ações/efeitos, [227t](#)

uso clínico, [228](#)

Interferona- α -2a, [650](#)

Interferona- α -2q, [650](#)

Interleucina (IL)-1, na resposta imune inata, [79](#)

Interleucinas, [228](#), [723.e1](#)

ações/efeitos, [227t](#)

na asma, [346-348](#)

na remodelação óssea, [441](#)

Internalização, de receptores, [17](#)

International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), [8](#)

Intestino

absorção de fármacos no, [109](#), [109f](#)

células epiteliais, TLRs e, [79](#)

motilidade *See* [Motilidade, gastrointestinal](#)

na 5-hidroxitriptamina, [197](#)

Intoxicação botulínica, [171](#)

Intoxicação por cianeto, [261](#)

Intoxicação, tratamento da, [723.e8](#)

Íntrons, [137](#)

Investigação e desenvolvimento (R&D), [722f](#)

Iodo/iodeto, [422-423](#), [723.e5](#)

captação, [418](#)

concentração plasmática, [419-420](#)

oxidação, [418](#), [419f](#)

Ioimbina

ação, [188t](#), [189](#)

uso clínico, [437](#)

Íon carbono, [680](#)

Ionização, [103](#)

Íons guanidínio, [535](#)

Ipratrópio, [163-164](#), [350](#), [350q](#), [723.e3](#)

administração por inalação, [111](#)

estado de mal asmático, [351](#)

Iproniazida, [582-583](#)

Ipsapirona, [543](#)

Irbesartana, [276](#), [723.e2](#)

Irinotecano, [141](#), [686q](#), [723.e8](#)

Isocarboxazida, [574t-576t](#), [584q](#)

Isoflurano, [498](#), [500-501](#), [503](#), [505t](#), [506-507](#), [507q](#), [723.e5](#)

Isoniazida, [638](#), [639q](#), [723.e7](#)

deficiência de acetilação de fármacos, [139](#)

efeitos adversos, [638](#), [694](#)

Isoprenalina, [177](#), [723.e1](#)

ação, [185t](#)

uso clínico, [255t](#)

Isotretinoína, [288](#)

Ispaghula husk, [376](#)

Isquemia miocárdica, [253f](#)

Istradefilina, [495](#)

Itraconazol, [620](#), [655-656](#)

efeitos adversos, [656](#)

Ivabradina, [248](#), [260](#)

Ivermectina, [674](#), [723.e8](#)

testes farmacogenômicos, [139-140](#)

J

Jak, [41](#)

Junção neuromuscular, [175-176](#), [175f](#)

acetilcolina na, [159-160](#)

efeitos das anticolinesterases, [173-174](#)

K

Kernicterus, [135](#)

Klebsiella spp., [627t](#)

Kuru, [496](#)

L

Labetalol, [188t](#), [189](#)

Labirinto em cruz elevado, [536-537](#)

Lacosamida, [556](#)

propriedades, [551t](#)

Lacrimejamento

como efeito dos agonistas muscarínicos, [162](#)

como efeito dos antagonistas muscarínicos, [164](#)

Lactato de cálcio, [447](#)

Lactonas sesquiterpênicas, [665](#)

Lactótrofos, [402](#)

Lactulose, [376](#), [723.e4](#)

Lamivudina, [647](#), [650q](#), [723.e7](#)

Lamotrigina, [555](#), [723.e6](#)

ação, [550-552](#)

na gravidez, [557](#)

propriedades, [551t](#)

teratogenicidade, [700](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Lanosina 14 α -demetilase, [656](#)

Lanreotida, [403](#), [686](#), [723.e4](#)

Lansoprazol, [370-371](#), [723.e4](#)

Lapatinibe, [688](#)

L-arginina, [237-239](#)

Larva *migrans* cutânea, [672](#), [673t](#)

Larva *migrans* visceral, [672](#), [673t](#)

Latanoprost, [219q](#), [723.e1](#)

Lativos osmóticos, [376](#)

Latrepirdina, [491](#)

Laxativos, [723.e4](#)

 antroquinona, [376](#)

 estimulantes, [376](#)

 formadores de massa, [376](#)

 osmóticos, [376](#)

Laxativos à base de antraquinona, [376](#)

Laxativos estimulantes, [376](#)

Laxativos formadores de massa, [376](#)

L-dopa *See* [Levodopa](#)

LD₅₀, [99](#)

Leflunomida, [329](#)

Legionella, [627t](#)

Lei da ação das massas, [18](#)

Lei de Frank-Starling, [250](#)

Leishmania spp., [658](#)

Leishmania major, [241](#)

Leishmaniose, [668](#)

Leite, via de eliminação, [116](#)

Lenograstim, [314](#)

Lentivírus, [712](#)

Lepirudina, [299](#)

Leptina, [184](#), [723.e4](#)

deficiência, [400](#)

mRNA, [394](#)

papel na regulação do peso corporal, [394](#), [395f](#), [395t](#), [397](#)

Lesão cerebral isquêmica, [486-487](#), [487q](#)

abordagens terapêuticas, [487](#)

excitotoxicidade na, [486-487](#)

fisiopatologia da, [485f](#), [486-487](#)

Leucemias, [679](#)

Leucócitos, [329-330](#)

Leucocitose, [88](#)

Leucócitos polimorfonucleares, [81-82](#)

na resposta inflamatória, [82f](#)

Leucodistrofia metacromática, [715t](#)

Leucopenia, [567](#)

Leucotrieno B₄, na asma, [346](#)

Leucotrienos, [214](#), [216f](#), [218-220](#), [219q](#), [723.e1](#)

ação, [219-220](#)

biossíntese, [219f](#)

receptores, [219](#)

sulfidopeptídeo, [218-219](#)

Leu-encefalina, [518t](#)

Leuprorrelina, [432](#), [686](#)

Levamisol, [621](#), [674](#), [723.e8](#)

Leveduras, [653](#), [654t](#)

Levetiracetam, [491](#), [538](#), [555-556](#), [723.e6](#)

ação, [552](#)

propriedades, [551t](#)

Levobupivacaína, [532-533](#)

uso clínico, [535q](#)

Levocetirizina, [332t](#)

Levodopa, [452](#), [472](#), [723.e5](#)

absorção, [114-115](#)

absorção intestinal da, [109](#)

efeitos adversos, [493-494](#), [567](#)

eficácia terapêutica, [493](#), [495f](#)

para o Parkinson, [493-494](#)

Levofloxacin, [635](#)

Levomepromazina, [375](#), [568q](#)

Levonorgestrel, [434](#)

Levosimendana, [250](#)

uso clínico, [281](#)

vasodilatação, [272](#)

Levotiroxina, [418-420](#)

Lexatumumabe, [75](#)

Lexipafanto, [220](#), [220q](#)

L-histidina, [180](#)

Liberação de cálcio induzida por cálcio (CICR), [53](#)

Lidocaína, [257](#), [723.e2](#), [723.e6](#)

efeitos, [532-533](#)

mecanismo de ação, [256](#), [256t](#)

propriedades, [532t](#)

uso clínico, [527](#), [535q](#)

Ligação (de fármacos)

alvos proteicos para, [6-17](#)

a proteínas plasmáticas, [106-107](#), [107f](#), [108q](#)

e ativação do receptor, [8f](#)

para receptores, [8-9](#), [9f](#), [20q](#)

reação, [18-19](#)

Ligação receptor-resposta, bloqueio de, [17](#)

Ligantes de canal de TRP, [529](#)

Lignocaína, propriedades, [532t](#)

Limeciclina, [632](#)

Linagliptina, [391](#)

Lincosamidas, [529](#), [628t](#)
ações/efeitos, [636q](#)

Linezolida, [636q](#), [637](#)

Linfócitos, [219](#)
na expressão de receptores adrenérgicos, [187](#)
na resposta adaptativa imune, [83-84](#)
remodelação óssea, [439](#)
subconjuntos, [86t](#) *See also* [Células B](#) [Células T](#)

Linfócitos T-auxiliares (*helper*) CD4⁺, [84](#)
ativação de macrófagos, [87-88](#)

Linfócitos T CD8⁺, [84](#)

Linfócitos T citotóxicos, HIV/AIDS, [645](#)

L-N^G-monometil arginina (L-NMMA), [723.e1](#)

Liotironina, [418-420](#), [723.e5](#)

Lipídeos
difusão de fármacos através de, [102-104](#), [102f](#)
metabolismo, efeitos do etanol nos, [610](#)
transporte, [286](#) *See also* [Colesterol](#) [Triglicerídeos](#)

Lipólisis, [391](#)

Lipopolissacarídeos, [239](#)

Lipoproteína
alta densidade, [285](#)
baixa densidade, [285](#)
muito baixa densidade, [286](#)
transporte, [286-288](#), [287f](#), [288q](#)

Lipoproteína de alta densidade (HDL), [288q](#)

Lipoproteína de baixa densidade (LDL), [288q](#)

Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), [286](#)

Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (oxLDL), [285](#)

Lipossomas

- empacotamento, [115](#)
- vetores genéticos de entrega, [713](#)

Lipoxygenases, [214](#), [267](#)

Lipoxinas, [219-220](#), [723.e1](#)

Liraglutide, [390-391](#)

- para obesidade, [400](#)

Lisdexanfetamina, [592](#)

Lisil-bradicinina, [224](#)

Lisinopril, [723.e2](#)

Lisogliceril-fosforilcolina (liso-PAF), [214](#)

Lispro, insulina, [387](#)

Listeria spp., [634](#)

Lítio, [723.e6](#)

- classificação, [452](#)
- efeitos farmacológicos, [586-587](#)
- farmacocinética, [131](#), [587](#)
- inibição do hormônio antidiurético, [408](#)
- mecanismo de ação, [586-587](#)
- na inibição do hormônio antidiurético, [360](#)
- toxicidade, [587](#)
- uso clínico, [586-587](#), [587q-588q](#)
- variação, [133](#)

L-NAME (N^G-nitro-L-arginina metil éster), [242](#)

L-NMMA (N^G-monometil-L-arginina), [242](#), [243f](#)

Loa loa, [671-672](#)

Lobelina, [165](#)

Lobeluzole, [487](#)

Local de ligação ortostérico, [15](#)

Locus coeruleus (LC), [451-452](#), [467-468](#), [511](#)

Lofexidina, [603q](#)

Loíase, [671-672](#)

Lombriga comum, [673t](#)

Lombrigas

- comuns, [671](#), [673t](#)
- intestinais, [671](#)
- teciduais, [671-672](#)

Lomitapida, [291](#)

Lomustina, [682](#), [723.e8](#)

Loperamida, [377](#), [526](#), [723.e4](#)

Lopinavir, [647](#)

Loratidina, [332t](#)

Lorazepam, [543q](#), [689-690](#), [723.e6](#)

- características, [539t](#)
- farmacocinética, [541](#)
- propriedades, [550t](#)
- uso clínico, [541](#)
- via de administração, [555](#)

Lorcaserina, [473-474](#)

Lormetazepam, [539t](#)

Losartan, [274t](#), [276](#), [723.e2](#)

Lovastatina, [75](#), [289](#)

LSD *See* [Ácido lisérgico dietilamida \(LSD\)](#)

LTA₄, [218-219](#)

LTB₄, [219](#)

L-tirosina, [178-180](#)

L-triptofano, [180](#)

Lucastes, [350](#)

Lumefantrina, [664](#)

 estrutura, [663f](#)

Lúmen folicular, [418](#)

Lúpus eritematoso, induzido por fármacos, [700](#)

Lúpus eritematoso sistêmico (SLE), [326t](#), [701](#)

Lúpus, induzido por fármacos, [139](#)

Lutropina, [433](#)

LXR *See* [Receptor hepático de oxisterol \(LXR\)](#)

M

Maçã de espinho, [163-164](#)

Macrófagos, [219](#)

na resposta imune inata, [82-83](#)

remodelação óssea, [439](#)

TLRs e, [79](#)

Macrófagos CSF (M-CSF), [313f](#)

Macrogols, [376](#)

Macro-heparina, [212-213](#)

Mácula densa, [270](#), [355](#)

Magnésio, [723.e4](#)

Malária, [658-666](#), [659q](#)

ciclo de vida do parasita, [659-661](#), [661q](#)

tratamento farmacológico e quimioprofilaxia, [661t](#)

tratamento *See* [Fármacos antimaláricos](#)

Malnutrição, como efeito do etanol, [609](#)

Mania, [570](#)

Manitol, [723.e4](#)

Maprotilina, características, [574t-576t](#)

Maraviroc, [649](#), [650q-651q](#), [651](#), [723.e7](#)

Marcadores substitutos, [98](#)

Marca-passo, atividade ectópica, [249-250](#)

Mastócitos

anticorpos e, [87](#)

histamina nos, [212-213](#)

resposta imune inata e, [82](#)

TLRs e, [79](#)

Matriz extracelular (ECM), interações com fatores de crescimento e células, [68f](#), [69-70](#)

McNA343, [158](#)

MCP-1 *See* [Proteína de quimioatraente de monócitos \(MCP\)-1](#)

Mebendazol, [672](#), [723.e8](#)

Mebeverina, [377](#)

Mecamilamina, [475](#), [603-604](#), [606q](#)

Mecanismos de liberação não vesicular, [64](#)

Mecasermina, [405](#)

Mecillinam, [630](#)

Medetomidina, [467-468](#)

Mediadores

definição, [212](#)

exaustão, [17-18](#)

tipos de, [451t](#)

Mediadores de pequenas moléculas, [451t](#)

Mediadores “gasosos”, [451t](#)

Mediadores lipídicos, [450](#), [451t](#), [478-479](#), [479f](#), [480q](#)

Mediadores químicos

e sistema nervoso autonômico, [143-154](#)

liberação, [63-64](#), [63f](#), [65q](#)

Medicina, definição, [1](#)

Medicina personalizada, [133-142](#)

Medida de pico de fluxo expiratório (PEFR), [344](#)

Medidas farmacológicas, tipos de, [92f](#)

Medo, [536](#)

Medroxiprogesterona, [429](#), [430q](#), [434](#), [686](#)

Medula, e neurônios noradrenérgicos, [467](#), [468f](#)

Medula óssea, [308](#)

toxicidade de fármacos anticâncer, [679](#)

toxicidade farmacológica, [140-141](#)

Medula suprarrenal, [144-145](#)

Mefedrona, [590t](#), [594](#)

Mefloquina, [662](#), [664](#), [666q](#)

efeitos adversos, [664](#)

estrutura, [663f](#)

farmacocinética, [664](#)

Megestrol, [686](#)

Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), [127](#)

Melanocortinas, [400](#)

Melanossomos, [335-336](#)

Melarprosol, [668](#)

Melatonina, [477-478](#), [480q](#), [544](#), [723.e5](#)

agonista, [584](#)

características, [574t-576t](#)

agonistas do receptor, para a insônia, [544](#)

estilo de vida, [703](#)

metabolismo, [478](#)

secreção, [478](#)

Melfalana, [682](#), [723.e8](#)

Meloxicam, [318t](#)

Memantina, [484](#), [528](#), [723.e5](#)

bloqueador dos receptores NMDA, [459](#)

uso clínico, [490q](#)

distúrbio bipolar, [586](#)

doença de Alzheimer, [489-491](#)

Membrana plasmática, [615](#), [620](#), [621q](#)

Membranas, células, movimentos de fármacos através, [101](#), [102f](#)

Menopausa, efeito dos estrógenos, [428](#)

Menorragia, [436](#)

Mepacrina, [327](#), [669](#)

Meperidina, [525](#)

Mepiramina, [213](#)

Mepivacaína, propriedades, [532t](#)
Meprobamato, [544](#), [555](#)
Meptazinol, [525-526](#)
Mercaptopurina, [119-120](#), [684](#), [684q](#), [723.e8](#)

teratogenicidade, [699](#)

Mercurio, teratogenicidade, [700](#)

Meropenem, [632](#)

Merozoítos, [661](#)

Mesalazina, [723.e4](#)

absorção, [110](#)

uso clínico, [378](#)

Mescalina, [590t](#), [595-596](#), [597q](#)

dependência, [599t](#)

Mesna, [682](#)

Mestranol, [428](#), [433](#)

Metabolismo da gordura, [382t](#)

Metabolismo de primeira passagem, [110](#), [119](#), [119t](#)

Metabolismo dos carboidratos, [382t](#)

Metabolismo (fármaco), [116-122](#), [120q](#)

definição de, [116](#)

de primeira passagem, [110](#), [119](#), [119t](#)

efeitos da idade no, [135](#)

estereosseletividade, [118](#)

indução de enzimas microssômicas, [119](#)

inibição do P450, [118-119](#)

metabólitos de fármacos farmacologicamente ativos, [119-120](#), [120t](#)

reações de fase, [1](#), [2](#), [116-118](#), [117f](#)

testes genéticos relacionados com, [140-141](#)

Metabolismo (humano)

ações dos agonistas dos receptores adrenérgicos, [184](#), [186f](#)

efeito dos hormônios da tireoide, [420](#), [420f](#)

Metabolismo pré-sináptico, [110](#), [119](#), [119t](#)

Metabólitos

eliminação, [122-123](#)

fármacos farmacologicamente ativos, [119-120](#)

Metacolina, [162](#)

Metadona, [515-516](#), [516f](#), [522t](#), [525](#), [723.e6](#)

dependência, [599t](#)

uso clínico, [603q](#)

Metáfase, [68](#), [69f](#)

Meta-hemoglobina, [261](#)

Metais pesados

intoxicação, [327](#)

teratogenicidade, [700](#)

Metaloproteinases da matriz

papel, [70](#)

perspectivas terapêuticas, [75](#)

Metanálise, em ensaios clínicos, [99](#)

Metanamina, [638](#)

Metanfetamina, [589](#), [590t](#)

Metanol

metabolismo, [612](#)

toxicidade, [119-120](#), [612](#)

Metaqualona, [544](#)

Metástase, [676](#), [678-679](#)

Metedrona, [594](#)

Met-enkefalina, [518t](#)

Metformina, [388](#), [723.e4](#)

ação, [106](#), [388](#)

efeitos adversos, [388](#)

transporte, [106](#), [106f](#)

uso clínico, [388](#)

Metecilina, [626](#), [630](#)

Metilcelulose, [376](#)

Metilcobalamina, [312](#)

Metildopa, [192](#), [723.e1-723.e2](#)

ações/efeitos, [193t](#), [195q](#), [468](#), [469q](#)

efeitos adversos, [701](#), [702q](#)

uso clínico, [277-278](#)

Metilefedrina, uso no esporte, [706](#)

Metilenedioximetanfetamina (MDMA), [475q](#), [723.e6](#)

dependência, [599t](#)

estilo de vida, [704t](#)

Metilfenidato, [194](#), [589](#), [590t](#), [591](#), [591q](#), [723.e6](#)

ação, [195q](#)

estilo de vida, [703](#), [704q](#), [704t](#)

uso clínico, [591-592](#)

uso no esporte, [706](#)

Metil-FH₄, [311](#)

Metilfolato, [584](#)

Metilmalonil-CoA, [312](#)

Metilnoradrenalina (MeNA), [187q](#), [195q](#)

Metilona, [594](#)

Metilxantinas, [590t](#), [593-594](#), [594q](#)

efeitos adversos, [349-350](#), [594](#)

efeitos farmacológicos, [593-594](#)

farmacocinética, [350](#)

mecanismo de ação, [349](#)

para a asma, [349-350](#)

uso clínico, [209-210](#), [594](#)

vasodilatação, 273

Metimazol, 422

Metionina, 324, 694-695

Metirapona, 410, 723.e4

Metisergida, 201, 473, 723.e1

ação, 202

efeitos adversos, 203

efeitos vasculares, 202

propriedades, 202t

Metoclopramida, 201, 375, 472, 689-690, 723.e1, 723.e4

para a motilidade gastrointestinal, 376

Metoprolol, 723.e1-723.e2

ação, 188t

uso clínico, 280

Metotrexato, 326, 683, 684q, 723.e3, 723.e8

ações/efeitos, 616-617, 684f

efeitos adversos, 694

estrutura, 683f

injeção intratecal, 111-112

teratogenicidade, 698-699

Metotrimeprazina, 567

Metoxamina, 185t

Metoxetamina, 596

Metoxiflurano, 506-507, 506q

farmacocinética, 506q

Metoxi-polietilenoglicol-epoetina beta, 313-314

Metronidazol, 637, 667, 723.e4, 723.e7

ações/efeitos, 612

efeitos adversos, 667

farmacocinética, 667

uso clínico

distúrbios bipolares, 586

doença de Parkinson, 495

MHC *See* [Complexo principal de histocompatibilidade \(MHC\)](#)

MHPEG, 183f

Mianserina, 572, 574t-576t, 582, 583q

Miastenia *gravis*, 48, 175-176, 175f

e eficácia farmacológica, 136

Mibefradil, 263

Micafungina, 655

Micélio, 653

Micobactéria, 638

Micofenolato mofetilo, 329

Miconazol, 655-656, 723.e7

Microangiopatia, 385-386

Microesferas, vetores genéticos de entrega, 713

Microfilamentos, 621

Microfilárias, 671-672

MicroRNAs, 73

Microsporium spp., 653, 654t

Microtúbulos, 621, 621q

Midazolam, 502t, 503, 539t, 543q, 723.e5-723.e6

seletividade da subunidade do α -receptor GABA_A, 540t

Midríase, 165

Mifepristona, 430, 430q, 436q, 723.e5

Milnaciprana, 582q

Milrinona, 33-34, 260

Miltefosina, 668

Mineralocorticoides, 414-415, 415q, 723.e4

ação, 414-415

antagonistas, [415](#)

mecanismo de ação, [415](#) *See also* [Esteroides suprarrenais](#)

uso clínico, [415](#)

Minociclina, [632](#)

efeitos adversos, [635](#)

espectro antibacteriano, [633](#)

farmacocinética, [633](#)

Minoxidil, [118](#), [340-341](#), [723.e2](#)

estilo de vida, [703](#), [704t](#)

uso clínico, [277-278](#)

vasodilatação, [272](#)

Miosina de cadeia leve, [62](#)

Miosina fosfatase, [62](#)

Miosite, como efeito adverso das estatinas, [289-290](#)

Mipomersen, [291](#), [709](#), [716](#)

Mirabegron, ação, [185t](#)

Mirtazapina, [572](#), [574t-576t](#), [582](#), [583q](#)

Misoprostol, [436q](#), [723.e4](#)

efeitos adversos, [372](#)

proteção da mucosa gástrica, [372](#)

uso clínico, [219q](#)

Mitobronitol, [682](#)

Mitocôndria, [615-616](#)

estresse oxidativo, [485-486](#)

excitotoxicidade, [484](#)

na liberação de cálcio, [53](#)

via, na apoptose, [72-73](#)

Mitomomicina, [685](#), [685q](#)

Mitose, [68](#)

Mitotano, [410](#)

Mitoxantrona, [685](#)

Mivacúrio, [171q](#)

características, [168t](#)

efeitos adversos, [168](#)

farmacocinética, [169](#)

Mixedema, [421](#)

Mizolastina, [332t](#)

Moclobemida, [572](#), [574t-576t](#), [583](#), [584q](#), [723.e6](#)

Modafinila, [568](#), [590t](#), [591-592](#), [591q](#)

estilo de vida, [703](#), [704t](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Modelamento não linear de efeitos mistos (NONMEM), [131](#)

Modelo de compartimento único, [128](#), [127f-129f](#)

Modelo de dois compartimentos, [129-130](#), [130f](#)

Modelos/testes animais, [95q](#), [562](#), [692](#)

de ansiedade, [536-537](#)

de doença, [94-96](#)

depressão, [573-577](#)

epilepsia, [548](#)

genéticos e transgênicos, [95-96](#)

recompensa induzida por fármacos, [600](#)

Modificação pós-translacional de peptídeos, [224](#)

Modificadores da resposta biológica, [689](#)

Modulação alostérica, [15](#), [16f](#)

Modulação pós-sináptica, [149](#)

Modulação pré-sináptica, [148-149](#), [148f](#), [150f](#), [160](#), [180](#)

Modulador seletivo do receptor estrogênico (SERMs), [428-429](#), [445-446](#)

Molécula de adesão de plaquetas ao endotélio (PECAM), [81](#)

Molécula de adesão intracelular (ICAM), [81](#)

Moléculas de adesão, [79](#)

Mometasona, [351](#), [723.e3](#)

Moniacil glicerol lipase (MAGL), [234f](#)

Monitoração terapêutica de fármacos (TDM), [125](#), [126t](#)

Monoamina oxidase A (MAO-A), [560](#), [583](#)

Monoamina oxidase (MAO), [118](#), [182](#), [194](#), [197](#), [469f](#)

Monoaminas, e modulação do sinal seguro, [394-396](#)

Monobactâmicos, [623](#), [628t](#), [632](#), [633q](#)

Monócitos, [439](#)

- na resposta imune inata, [82-83](#)

Monoiodotirosina (MIT), [418](#)

Mononitrato de isossorbido, [723.e2](#)

- farmacocinética, [262](#)
- uso clínico, [260](#)

Monóxido de carbono (CO), [245](#), [267](#), [478](#), [607](#)

Montelucaste, [723.e3](#)

- ações/efeitos, [219](#)
- uso clínico, [348](#), [350](#)

Morfina, [273](#), [474](#), [506](#), [515](#), [518](#), [522t](#), [723.e6](#)

- ação, [521q](#)
- bioensaio de, [94](#), [94f](#)
- circulação êntero-hepática e, [122](#)
- como opioide, [517q](#)
- dependência, [599t](#)
- dependência física, [521](#)
- distribuição, [113](#)
- efeitos adversos, [168](#), [524](#)
- efeitos da idade na, [135](#)
- eliminação, [360](#)

estruturas, [516f](#)

farmacocinética, [521-524](#)

fracionamento em tecidos/gordura, [107-108](#)

liberação de histamina, [213](#)

para a tosse, [353](#)

purificação de, [1-2](#)

tolerância, [521](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

uso no esporte, [705t](#)

Mosca Tsetse, [667](#)

Mosquito Anopheles, [658](#), [660f](#)

Mostardas nitrogenadas, [682](#), [682f](#)

Motilidade, gastrointestinal, [375-378](#), [376q](#)

efeito na adsorção de fármacos, [109](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos na, [165](#)

fármacos que aumentam a, [376](#)

Movimento rápido dos olhos (REM) durante o sono, [474](#), [544-545](#)

Movimentos circulares, [249](#)

Moxifloxacina, [635](#)

Moxonidina, [723.e2](#)

ações/efeitos, [468](#)

uso clínico, [277-278](#)

Muscarina, [143](#), [155](#)

Muscimol, [456f](#), [463](#)

Musculatura lisa brônquica, [145](#)

Músculo cardíaco

acoplamento excitação-contração, [61f](#)

contração, [60-61](#)

excitação, [54](#)

padrões de despolarização, [56](#)

Músculo cardíaco

acoplamento excitação-contração, [61f](#)

contração, [60-61](#)

excitação, [54](#)

padrões de despolarização, [56](#)

Músculo ciliar, [145](#)

Músculo eretor do pelo, [336-337](#)

Músculo esquelético

acoplamento excitação-contração no, [61f](#)

contração, [60](#)

efeitos dos agonistas dos receptores adrenérgicos, [184-187](#)

excitação, [54](#)

padrões de descarga, [56](#)

Músculo liso

ação dos agonistas dos receptores adrenérgicos, [184](#)

acoplamento excitação-contração, [61f](#)

brônquico, [145](#)

contração, [61-62](#)

efeitos da 5-hidroxitriptamina, [198](#)

efeitos da histamina, [213](#)

efeitos dos agonistas muscarínicos, [162](#)

efeitos dos alcaloides do *ergot*, [202](#)

efeitos dos antagonistas de cálcio, [263](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos, [165](#)

efeitos dos opioides, [520-521](#)

efeitos dos receptores adrenérgicos, [179t](#)

excitação e, [54](#)

mecanismos de controle, [62f](#)

padrões de descarga, [56](#)

Músculo(s)

contração *See* [Contração, músculo](#)

efeitos de agentes bloqueadores não despolarizantes no, [167](#)

efeitos do etanol no, [609](#)

espasmo, [557](#) *Ver* Tipos específicos

fibras, [621](#), [621q](#)

relaxamento

benzodiazepínicos, [541](#)

fármacos antiepilépticos para o, [557](#)

na anestesia geral, [500](#)

Mutação antigênica, [651](#)

Mutação de fase de leitura, [619](#)

Mutação gênica da quinase-2 rica em unidades de repetição de leucina (LRRK2), e doença de Parkinson, [491](#)

Mutações

gene, [137](#)

resistência a antibióticos, [622](#)

Mutações do gene Parkin, e doença de Parkinson, [491](#)

Mutações do gene sinucleína, e doença de Parkinson, [491](#)

Mutagênese, [696q](#)

e avaliação do potencial genotóxico, [696-700](#)

mecanismos bioquímicos de, [696](#)

medida da, [696-697](#)

sequência de eventos na, [696f](#)

Mycobacterium, [627t](#)

Mycoplasma, [615](#), [633](#)

N

Nabilona, [235](#), [723.e1](#), [723.e4](#)

efeitos adversos, [231-232](#)

uso clínico, [375](#)

Nabumetone, [318t](#)

N-acetilcisteína, [682](#)

NADH, [612](#)

Nadolol, [423](#)

Nafarelina, [432](#), [433q](#)

Naftifina, [657](#)

Nalmefene, uso clínico, [613](#)

Naloxona, [511](#), [515-516](#), [526](#), [723.e6](#), [723.e8](#)

como opioide, [517q](#)

estrutura, [516f](#)

farmacocinética, [524](#)

uso clínico, [375](#)

Naltrexona, [518](#), [526](#), [608](#), [723.e6](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Naltrindol, [518t](#)

Nanismo hipofisário, [404-405](#)

Nanopartículas biologicamente desgastáveis, [115](#)

Nanopartículas, biologicamente desgastáveis, [115](#)

Naproxeno, [318t](#), [723.e3](#)

N-araquidoniletanolamida, [233](#)

Naratriptana, [205t](#)

Narcolepsia, [592](#)

NASA, [373-375](#)

Natalizumabe, [70](#), [329](#), [330t](#)

Nateglinida, [389](#), [723.e4](#)

Náuseas, [372](#)

como efeito dos opioides, [520](#)

N-demetilação, [581](#)

Nebivolol, [188t](#), [190](#), [243](#)

Necator americanus, [671](#)

Necrose, [693](#)

Necrose epidérmica tóxica (TEN), [140](#), [700](#)

Nedocromil, [351](#)

Nefopam, [527q](#), [528](#)

Néfrons justamedulares, [355](#), [356f](#)

Nefropatia analgésica, [322](#)

Nefrotoxicidade, [635](#), [695](#), [696q](#)

Neisseria spp., [627t](#), [633](#)

Nelarabrina, [684](#)

Nematelmintos, [671](#)

Nematódeos, [671-672](#)

Neomicina, [634](#)

Neostigmina, [172](#), [174t](#), [175q](#), [723.e1](#)

- bloqueadores não despolarizantes, [169](#)
- efeitos, [173](#)

Nervo glossofaríngeo, [145](#)

Nervo oculomotor, [145](#)

Nervos cranianos, [145](#)

Nervos erigentes, [145](#)

Nervos faciais, [145](#)

Nervos inibidores não noradrenérgicos, não colinérgicos (NANC), sistema respiratório, [344](#)

Nervo vago, [145](#)

Nesiritida, [273](#)

Neuregulina, [560](#)

Neurocinina A, [226](#), [344-345](#), [723.e1](#)

Neurocinina B, [344-345](#)

Neurodegeneração

esquizofrenia, [561](#)

fisiopatologia, [451](#)

inibição, [490-491](#)

Neuroesteroides, [464](#)

Neurogênese, [577](#)

Neuromodulação, [143](#), [149](#), [152q](#), [153f](#), [449-450](#)

Neuromoduladores, [449-450](#), [451q](#)

Neurônio

excitação e, [54](#)

padrão de descarga, [56](#)

Neurônios anorexigênicos, [394-396](#)

Neurônios histaminérgicos, [212-213](#)

Neurônios noradrenérgicos, [178-181](#)

armazenamento de noradrenalina, [180](#)

fármacos que afetam, [192-195](#), [195q](#), [723.e1](#)

liberação de noradrenalina, [180-181](#)

síntese de noradrenalina, [180](#)

Neurônios orexigênicos, [394-396](#)

Neurônios pós-ganglionares, [144](#)

Neurônios pré-ganglionares, [144](#)

Neurônios sensoriais, papel na inflamação, [88](#)

Neuropeptídeos, [226](#), [451t](#)

uso clínico, [529](#)

Neuropeptídeo Y (NPY), [723.e4](#)

e obesidade, [400](#)

modulação pós-sináptica, [149](#)

transmissão NANC, [149](#), [152t](#)

Neuropotencializadores, estilo de vida, [703](#)

Neurotoxicidade, [609](#)

Neurotoxina derivada de eosinófilos, [346-348](#)

Neurotransmissão, no sistema nervoso central, [449-450](#)

Neurotransmissores, [222](#), [451q](#), [723.e5](#)

adenosina trifosfato, [210](#)

no sistema nervoso autônomo, [145-147](#), [147q](#)

término da ação, [151-153](#)

Neurotransmissor não adrenérgico, não colinérgico (NANC), óxido nítrico, [241](#)

Neurotrofinas, [451t](#)

Neutrofilia, [88](#)

Neutrófilos, [81](#), [219](#)

Neutropenia, [422](#)

Nevirapina, [647](#), [651q](#)

NF(B *See* [Fator nuclear kappa beta \(NFkB\)](#))

N-acetil-*p*-benzoquinonaimina, [324](#)

N-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI), [694-695](#), [695f](#)

N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), [233](#)

N-acil-transferase (NAT), [234f](#)

Nicetamida, uso no esporte, [706](#)

Niclosamida, [673](#)

Nicorandil, [262](#), [437-438](#), [723.e2](#)

vasodilatação, [272](#)

Nicotina, [143](#), [155](#), [165](#), [607](#), [723.e1](#), [723.e7](#)

absorção, [110-111](#)

ações/efeitos, [476](#)

dependência, [599t](#), [603-607](#), [603q](#) *See also* [Tabagismo](#)

tratamento, [607](#)

farmacocinética, [605](#), [605f](#), [606q](#)

na secreção do hormônio antidiurético, [359](#)

terapia de reposição, [607](#)

tolerância, [605-606](#)

Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), reduzido, [237](#)

Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), [611](#)

N-desmetildiazepam, [541](#)

Nifedipina, [723.e2](#)

como bloqueador da ligação receptor-resposta, [17](#)

Nilotinibe, [688](#)

Nimodipina, [263](#), [487](#)

Nistatina, [620](#), [655](#), [723.e7](#)

Nitrato(s), [260-262](#), [262q](#), [723.e2](#)

ações/efeitos, [260-261](#), [261f](#)

alimentar, [242](#)

efeitos adversos, [261](#)

farmacocinética, [261-262](#)

tolerância, [261](#)

uso clínico, [262q](#)

Nitrazepam, [539t](#), [723.e6](#)

Nitrito de amila, [261](#)

Nitrofurantoína, [637-638](#)

Nitroprussiato, [240-241](#), [723.e2](#)

Nitrosoureas, [682](#)

Nitrovasodilatadores, [242](#)

tolerância, [18](#)

Nizatidina, [370](#)

NMDA, [723.e5](#)

NNT *See* [Número necessário para tratar \(NNT\)](#)

Nó atrioventricular (AV), [247](#)

Nocicepção

adenosina trifosfato na, [210](#)

fármacos relacionados com, [723.e6](#)

mecanismos, [515q](#)

modulação na, [510-511](#), [512q](#), [512f](#)

neurônios aferentes, [509](#), [510f](#)

sinalização química na, [512-515](#)

Nociceptina, [518t](#)

Nociceptores polimodais (PMNs), [515q](#)

Noradrenalina (NA), [143](#), [145-147](#), [145f](#), [177](#), [467-468](#), [723.e1](#), [723.e5](#)

ação, [185t](#)

armazenamento, [180](#)

medicamentos que afetam, [192](#)

aspectos funcionais, [467-468](#)

captura

inibidores, [195](#), [196f](#)

medicamentos que afetam, [193t](#)

cotransmissão, [149-150](#), [151f](#)

estímulo e humor, [468](#)

liberação, [180-181](#)

medicamentos que afetam, [192-194](#), [193t](#)

regulação, [180-181](#), [181f](#)

na inibição da acetilcolina, [160](#)

no SNC, [467](#), [468f](#), [469q](#)

regulação da pressão sanguínea, [468](#)

síntese, [178-180](#)

medicamentos que afetam, [192](#), [193t](#)

transportador, [151](#)

Nor-binaltorfimina, [518t](#)

Nordiazepam, [541](#), [543q](#)

Noretisterona, [429](#), [430q](#), [433](#), [686](#), [723.e5](#)

Norfloxacina, [635](#)

ações/efeitos, [620](#)

farmacocinética, [636-637](#)

resistência, [624](#)

uso clínico, [636q](#)

Norgestrel, [429](#)

Normetanefrina (NM), [183f](#)

Nortriptilina, [572](#), [579-580](#)

características, [574t-576t](#)

janela terapêutica, [582f](#)

uso clínico, [527](#), [586](#)

Nó sinoatrial (NSA), [247](#)

NO sintase induzível (iNOS), [237](#)

NOTCH4, [560](#)

N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), [242](#)

N^G-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), [242](#)

Núcleo amigdalóide, [469](#)

Núcleo arqueado (ARC), e obesidade, [394](#), [396f](#)

Núcleo basal de Meynert, [474-475](#)

Nucleocapsídeo, [642](#)

Núcleo *accumbens* (NAc), [469](#)

e controle da ingestão alimentar, [398](#)

Núcleos da rafe, [473](#)

Núcleos do cérebro anterior magnocelular, [474-475](#)

Núcleo septo-hipocampal, [474-475](#)

Núcleo supraquiasmático (SCN), [478](#)

Número necessário para tratar (NNT), [100](#), [100q](#)

“Nutridores dos tecidos”, [672](#)

O

Obatoclast, [75](#)

Obesidade, [393-401](#), [399q](#)

abordagem farmacológica, [399-400](#), [400f](#)

circuitos neurológicos de peso corporal e comportamento alimentar, [394-397](#)

como problema de saúde, [393](#)

como um distúrbio do controle homeostático do equilíbrio energético, [26-27](#)

controle do gasto de energia, [397](#)

definição, [393](#)

e doença cardiovascular, [393](#)

e exercício físico, [398](#)

e ingestão alimentar, [398](#)

controle da, [394-397](#), [396f](#)

e síndrome metabólica, [393](#)

fármacos para, [723.e4](#)

fatores genéticos e, [398-399](#)

fisiopatologia, [397-399](#)

hormônios

na regulação do equilíbrio energético, [396f](#)

na regulação do peso corporal, [116-118](#), [395t](#)

modelos animais para a, [95](#)

novas estratégias de tratamento, [400](#)

obesidade mórbida, [398](#)

risco de diabetes tipo 2 e, [393](#)

Obesidade mórbida, [398](#)

Oblimersen, [75](#)

Ocitocina, [405](#), [435](#), [436q](#), [723.e4-723.e5](#)

e o parto, [428](#)

Octreotida, [384-385](#), [402](#), [686](#), [723.e4](#)

efeitos adversos, [402-403](#)

para gigantismo, [405](#)

para o tratamento do síndrome carcinoide, [206](#)

para varizes esofágicas, [402](#)

vasoconstrição, [271-272](#)

Ocupação, de receptores, [12](#)

Odanacatibe, [447](#)

Ofatumabe, [687](#)

Ofloxacina, [635](#)

farmacocinética, [636-637](#)

uso clínico, [636q](#)

Olanzapina, [723.e6](#)

ação, [565-566](#)

efeitos adversos, [567](#)

uso clínico, [568q](#)

Olapatadina, [332](#)

Óleo de amendoim, [376](#)

Óleos de peixe, [220](#), [291](#), [723.e3](#)

Olho

efeitos dos agonistas muscarínicos no, [162-163](#), [163f](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos no, [165](#), [166q](#)

efeitos do sistema nervoso autônomo no, [146t](#)

Oligonucleotídeos, na geneterapia, [716](#)

Olinucleotídeos antisense, [716](#)

Olsalazina

absorção, [110](#)

uso clínico, [378](#)

Omalizumabe, [346](#), [351](#), [711t](#), [723.e3](#)

Ômega-3, [291](#)

Omeprazol, [303-304](#), [370-371](#), [371f](#), [723.e4](#)

Onchocerca volvulus, [671-672](#)

Oncocercíase, [671-672](#)

Oncogenes, [676-677](#)

Ondansetrona, [375](#), [473](#), [475q](#), [682](#), [689-690](#), [723.e1](#), [723.e4](#)

antiênese, [474](#)

Onicomiose, [653](#)

Ópio, [515](#)

Opioides, [723.e7](#)

estilo de vida, [704t](#)

Opsonina, [80-81](#)

Orfanina FQ, [518t](#)

Orfenadrina, [493](#)

Organismos Gram-negativos, [615](#), [623](#), [626](#)

Organismos Gram-positivos, [615](#), [626](#)

Organização biológica, níveis de, [92f](#)

Organização Mundial da Saúde (OMS), [393](#), [658](#)

Organofosfatos, [110](#), [174](#)

Orlistate, [399-400](#), [723.e4](#)

efeitos adversos, [400](#)

estilo de vida, [704t](#)

farmacocinética, [400](#)

uso clínico, [400q](#)

Oseltamivir, [649](#), [650q](#)

Osso

composição, [439](#)

distúrbios, [444](#)

fármacos usados nos, [444-447](#)

estrutura, [439](#)

fármacos, [723.e5](#)

metabolismo, [439-448](#)

hormônios envolvidos, [441-444](#)

remodelação, [439-444](#), [440f](#), [441q](#)

ação das células e citocinas, [439-441](#), [440f](#)

hormônios envolvidos, [441-444](#)

novas terapêuticas, [447](#)

renovação mineral, [441](#)

Osso cortical, [439](#)

Ossotrabecular, [439](#)

Osteoblastos, [439](#)

Osteocalcina, [443](#)

Osteócitos, [439](#)

Osteoclastos, [439](#)

Osteoide, [439](#)

Osteomalacia, [444](#)

Osteonectina, [439](#)

Osteopenia, [444](#)

Osteopontina, [70](#)

Osteoporose, [444](#), [692](#)

- heparina, efeitos adversos, [299](#)

Osteoprotegerina (OPG), [441](#)

Ototoxicidade, [635](#)

Ouabaína, [259](#)

Overdose, [692](#)

Oxaliplatina, [682-683](#)

Oxazepam

- características, [539t](#)
- farmacocinética, [541](#)

Oxazolidinonas, [637](#)

- mecanismos de ação, [628t](#)

Oxcarbazepina, [552-553](#)

- para dor neuropática, [527](#)

Oxibato, [591q](#)

Oxibato de sódio, [465](#), [592](#)

Oxibutinina, [366](#), [723.e1](#)

Oxicodona, [515-516](#), [522t](#), [525](#), [723.e6](#)

- dependência, [599t](#)
- estruturas, [516f](#)

farmacocinética, [521-524](#)

Oxidação, [118](#)

pelo sistema P450, [116-117](#)

Oxidação de ácidos graxos, [391](#)

Óxido férrico (FeO)³⁺, [117f](#)

Óxido nítrico (NO), [237-246](#), [478](#), [480q](#), [723.e1](#)

abordagem terapêutica, [242-243](#), [244q](#)

ações/efeitos, [240-241](#), [242q](#)

defesa do hospedeiro, [241](#)

neuronal, [241](#)

vascular, [241](#)

aspecto celular, [240-241](#)

aspectos bioquímicos, [240-241](#)

biossíntese e seu controle, [237-239](#)

como neuromodulador, [449-450](#)

condições clínicas, [243-244](#)

degradação, [239-240](#)

doadores/precusores, [242](#)

efeitos, [478](#)

e isquemia, [478](#)

endógeno, [241t](#)

endotélio vascular, [267](#)

e plasticidade sináptica, [478](#)

inibição, [243q](#)

inibição da síntese, [242-243](#)

liberação, [155](#)

metabólitos, [64](#)

como neuromoduladores, [449-450](#)

na facilitação central, [510](#)

na fisiopatologia, [244q](#)

na hemostase e trombose, [295-296](#)

no sistema nervoso, [478](#)

no SNC, [459](#)

papel na inflamação, [225](#)

potencialização, [243](#)

transmissão NANC, [149](#), [152t](#)

transporte, [239-240](#), [240q](#)

Óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), [237](#)

Óxido nítrico sintase (NOS), [237](#)

constitutiva, [237](#), [239f](#)

endotelial, [237-239](#)

induzível, [237](#)

neuronal, [237](#)

Óxido nítrico, [498](#), [503](#), [507](#), [507q](#), [723.e5](#)

características, [505t](#)

efeitos farmacológicos, [501q](#)

efeitos no sistema cardiovascular, [500](#)

efeitos no sistema respiratório, [501](#)

farmacocinética, [506q](#)

indução e recuperação, [504](#)

Oxintomodulina, [395t](#)

Oxitetraciclina, [632](#)

Oxiúro, [671](#), [673t](#)

Oxotremorina, [158](#)

Oxprenolol, [190](#)

P

P21, [68-69](#)

PABA *See* [Ácido P-aminobenzoico \(PABA\)](#)

Paclitaxel, [685-686](#), [686q](#), [719-720](#)

Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), [78-79](#)

Pagoclone, [539](#)

Palivizumabe, [650](#), [711t](#)

Palonosetrona, [375](#)

Palpitações, [248-249](#)

Pamidronato, [444](#), [444f](#)

PAMPs *See* [Padrões moleculares associados a patógenos \(PAMPs\)](#)

Pancitopenia, [634](#)

Pâncreas endócrino

 e glicose sanguínea, [384q](#)

 fármacos, [723.e4](#)

Pancurônio, [167](#), [171q](#), [723.e1](#)

 características, [168t](#)

 efeitos adversos, [168](#)

Panitumumabe, [687](#), [688q](#), [723.e8](#)

Pantoprazol, [370-371](#)

Papaverina, [273](#), [437](#)

Paracalcitol, [446](#)

Paracelso, [692](#)

Paracet, [118](#), [324](#), [324q](#), [526-527](#), [527q](#), [723.e3](#), [723.e6](#)

 asma e, [348](#)

 conversão enzimática do, [23](#)

 efeitos adversos, [324](#), [693-694](#), [693q](#), [695q](#), [695f](#)

 farmacocinética, [324](#)

 sobredosagem, [322](#)

 terapia combinada, [527](#)

 toxicidade, [119](#)

Parada assistólica, [248-249](#)

Parafina líquida, [376](#)

Para-metoxianfetamina, [596](#)

Paralisia

aminoglicosídeos, [635](#)

prolongada, induzida por suxametônio, [170](#)

Paration, [172](#), [174t](#)

Paratormona, [358](#)

Pareamento incorreto de bases, [619](#)

Parecoxibe, [318t](#), [325](#)

Parede celular, [615](#)

Pargilina, [583-584](#)

Paromomicina, [667](#)

Paroxetina, [538](#), [572](#), [574t-576t](#), [577](#), [579q](#), [723.e6](#)

Partição (de fármacos), [107-108](#)

Pasireotide, [403](#)

Pasteur, Louis, [1](#)

Pazopanibe, [688](#)

PDGF *See* [Fatores de crescimento derivado de plaquetas \(PDGF\)](#)

PECAM *See* [Molécula de adesão de plaquetas ao endotélio \(PECAM\)](#)

“Pé de atleta”, [653](#)

Pegfilgrastim, [313](#)

Peguilação, [710](#)

Pegvisomanto, [405](#)

Pele, [335-343](#), [337q](#)

agentes que atuam por outros mecanismos, [342](#)

como defesa contra vírus, [643](#)

como uma via de administração, [110](#)

doenças comuns da, [337-339](#)

efeitos de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais no, [321](#)

efeitos do sistema nervoso autônomo na, [146t](#)

estrutura, [335-337](#), [337f](#)

fármacos com atuação na, [339](#), [339q](#)

Penciclovir, [114-115](#)

Pendrina (PDS), [418](#)

Penicilamina, [327](#), [723.e3](#)

teratogenicidade, [697t](#)

Penicilina G *See* [Benzilpenicilina](#)

Penicilina procaína, [111](#)

Penicilina(s), [327](#), [365](#), [620q](#), [623](#), [630-631](#), [633q](#), [719-720](#)

ações/efeitos, [617](#)

atividade antimicrobiana, [630-631](#)

barreira hematoencefálica, [112](#)

descoberta, [626](#)

efeitos adversos, [631](#), [693](#), [700-701](#), [702q](#)

eliminação, [122](#), [360](#)

farmacocinética, [631](#)

mecanismos de ação, [630](#)

tipos de, [630-631](#)

uso clínico, [630q](#)

Penicilina v *Ver* [Penoximetilpenicilina](#)

Penicillium griseofulvum, [655](#)

Peniciloil polilisina, [701](#)

Pentagastrina, [723.e4](#)

Pentamidina, [723.e7](#)

uso clínico

malária, [662-663](#)

quimioprofilaxia da malária, [661t](#)

Pentazocina, [516f](#), [517q](#), [518](#), [522t](#), [526](#)

Pentilenotetrazol (PTZ), [541](#), [723.e6](#)

Pentosana polifosfato, [497](#)

Pentostatina, [684](#), [684q](#), [723.e8](#)

Pepsinogênio, [367](#)

Peptídeo C, [381](#)

Peptídeo glucagon-símile -1 (GLP-1), [385](#), [395t](#)

Peptídeo glucagon-símile (GLP), [400](#)

Peptídeo inibitório gástrico (GIP), [380](#)

Peptídeo insulínotropico glucagon-símile (GIP), [385](#)

Peptídeo intestinal vasoativo (VIP), [149](#), [152t](#), [344](#)

Peptídeo natriurético, [360](#)

Peptídeo natriurético atrial (ANP), [254](#), [270](#)

Peptídeo natriurético B (BNP), [254](#)

Peptídeo natriurético cardíaco, [254](#)

Peptídeo natriurético C (CNP), [254](#), [267](#)

Peptídeo relacionado com Agouti (AgRP), [396f](#)

Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), [39](#), [224](#), [509](#), [723.e1](#)

antagonistas, [509](#)

e enxaqueca, [203](#)

facilitação central, [510](#)

transmissão NANC, [152t](#)

via nociceptiva, [513](#)

Peptídeos

barreira hematoencefálica, [113](#)

biossíntese, [223-224](#), [223f](#)

diversidade, [224](#)

modificação pós-translacional, [224](#)

splicing de genes, [224](#)

endotélio vascular, [267](#)

estrutura, [222](#)

precursores, [223-224](#)

regulação, [223-224](#)

secreção, [224](#)

trânsito, [224](#)

vasoconstrição, [271](#), [272q](#)

Peptídeos inflamatórios, [723.e1](#)

Peptídeos opioides, [518t](#)

Peptidoglicana, [615](#)

síntese, [617](#), [617f-618f](#)

Peptidomiméticos, [222](#)

Perampanel, [556](#)

ação, [552](#)

propriedades, [551t](#)

Perda de audição, induzida por aminoglicosídeos, [139](#)

Perfenazina, [375](#)

Pergolida, [494-495](#)

Periciazina, [566](#)

Pericitos, [101](#)

Perifosina, [75](#)

Peroxidação lipídica, [694](#)

Peróxido de hidrogênio, [267](#)

Peroxinitrito, [478](#)

Perturbação de ansiedade generalizada, [536](#)

Pesadelos, [192](#)

Petidina, [515-516](#), [516f](#), [517q](#), [522t](#), [525](#), [723.e6](#)

efeitos da doença na, [136](#)

interações medicamentosas, [584](#), [584q](#)

uso clínico, [378](#)

PGE₁, [437](#)

P-glicoproteína, [122](#), [260](#), [452](#), [689](#)

pH, [103](#)

partição, [103-104](#), [103f-104f](#)

Phenindione, [299](#)

p-clorofenilalanina (PCPA), [472](#)

Picossulfato de sódio, [376](#), [723.e4](#)

Picrotoxina, [464](#)

Pili sexuais, [622](#)

Pilocarpina, [161](#), [723.e1](#)

Pílula apenas de progesterona, [434](#), [434q](#)

Pílula combinada, [433-434](#), [434q](#)

considerações, [433-434](#)

efeitos adversos comuns, [433](#)

efeitos benéficos, [434](#)

Pimecrolimo, [328](#)

Pinocitose, [102](#)

Pioglitazona, [390](#), [398](#), [723.e4](#)

Piperacilina, [630](#), [630q](#), [723.e7](#)

Piperazina, [621](#), [673](#), [723.e8](#)

Piracetam, [461](#), [555-556](#), [595](#)

Pirantel, [621](#), [621q](#)

Pirazinamida, [639](#), [639q](#), [723.e7](#)

efeitos adversos, [639](#)

Pirenzepina, [158](#), [165](#)

Piretrinas, [535](#)

Piridostigmina, [172](#), [174t](#), [723.e1](#)

barreira hematoencefálica e, [113](#)

efeitos, [173](#)

Pirimetamina, [620q](#), [629](#), [664](#)

ações/efeitos, [616-617](#)

como tratamento da malária, [617](#)

efeitos adversos, [665](#)

estrutura, [663f](#)

farmacocinética, [664-665](#)

interferência na ação ou síntese de folato, [630q](#)

uso clínico, [627q](#)

malária, [662](#), [666q](#)

toxoplasmose, [669](#)

Pirimetamina plus, [723.e7](#)

Pirimetamina-sulfadiazina, [669](#), [723.e7](#)

Pirimetamina-sulfadoxina, [664](#)

Pirimidinas, [207](#)

ações/efeitos, [619](#)

análogos, [684](#), [684q](#)

fluoradas, [654](#)

Pirimidinas fluoradas, [654](#)

Piroxicam, [318t](#)

Pivmecillinam, [630](#)

Pizotifeno, [205t](#), [475q](#), [723.e1](#)

Placa de psoríase, [338](#)

Placebos, [98](#)

Plaqueta (s)

5-hidroxitriptamina na, [197](#)

adesão e ativação, [301-304](#), [302f](#)

e adenosina difosfato, [210](#)

efeitos da 5-hidroxitriptamina na, [198](#)

efeitos do etanol na, [610](#)

função, [303q](#)

na resposta imune inata, [83](#)

Plasma

concentração do fármaco no, [125](#)

distribuição do fármaco, [113](#)

metabolismo do fármaco no, [118](#)

Plasmídeos conjuntivos, [622](#)

Plasmídeos promíscuos, [622](#)

Plasmídeos R, [622](#)

Plasmídeos, resistência antibiótica, [622](#)

Plasmina, [286](#), [304](#)

Plasminogênio, [286](#)

Plasmodium falciparum, [658](#), [661](#)

Plasmodium spp., [658](#)

Plasmodium knowlesi, [658](#)

Plasmodium malariae, [658](#), [661](#)

Plasmodium ovale, [658](#), [661](#)

Plasmodium vivax, [658](#), [661](#)

Platelmintos, [671](#)

Plexo de Auerbach, [367](#)

Plexo de Meissner, [367](#)

Plexo mientérico, [367](#)

Plexo submucoso, [367](#)

Pneumocystis carinii, [653](#), [669](#)

Pneumocystis, [669](#)

Pneumocystis jirovecii, [658](#), [669](#)

Pneumocystis pneumoniae, drugs for, [723.e7](#)

“Pó de anjo”, [596](#)

Podofilotoxina, [342](#)

Poli-[ADP-ribose]-polimerase (PARP), [253f](#)

Policitemia rubra vera, [315](#)

Polietilenoglicol, [710](#)

Polimixina B, [638](#)

Polimixinas, [620](#), [628t](#), [633q](#), [638](#)

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs), [106](#), [137-138](#)

Polimorfismos, [137-138](#) *See also* [Polimorfismo de nucleotídeo único \(SNPs\)](#)

Polimorfismos do receptor adrenérgico, [48](#)

Polipeptídeo amiloide das ilhotas, [385](#)

Polipeptídeo pancreático (PP), [380](#)

Polipeptídeos, [709-710](#)

Poliproteínas, [647](#)

Polissacarídeos, complexos, [626](#)

Ponte, e neurônios noradrenérgicos, [467](#), [468f](#)

Poractante alfa, [353](#)

Porfímero, [689](#)

Porfíria, intermitente aguda, [138](#)

Porfobilinogênio desaminase (PBGD), [138](#)

Porinas, [623-624](#)

Posaconazol, [655-656](#)

Pós-carga, [250](#), [265](#)

Pós-despolarização, [249](#), [249f](#)

Potássio

- equilíbrio, [360](#)
- liberação, induzida por suxametônio, [170](#)
- perda, e diuréticos tiazídicos, [363](#)

Potássio (íons), potencial de ação e, [55](#)

Potencial de ação, [54](#), [56](#), [247](#), [248f](#)

- eventos elétricos e iônicos, [55-56](#)
- fármacos e toxinas em canais envolvidos, [58f](#)

Potencial de marca-passo, [248](#)

Potencial de placa terminal (epp), [160](#)

Potencialização de longo prazo (LTP), [457f](#), [458-459](#)

Potencial pós-sináptico excitatório lento (epsp lento), [160](#)

Potencial pós-sináptico excitatório (peps), [160](#)

Potencial pós-sináptico excitatório rápido (epsp rápido), [160](#)

Potencial pós-sináptico inibitório (hiperpolarizante) lento (ipsp lento), [160](#)

Potência relativa, [92-93](#)

PPADS, [210](#)

PPARs *See* [Receptor ativado por proliferador de peroxissomos \(PPARs\)](#)

Practolol, [190](#)

Pralidoxima, [174-175](#), [175f](#), [723.e1](#)

Pramipexol, [493-495](#)

Pranlintida, [385](#)

Prasugrel, [303](#), [626-627](#), [723.e1](#), [723.e3](#)

- angina instável, [254](#)
- uso clínico, [304](#)

Pravastatina, [289](#), [723.e3](#)

Praziquantel, [672-673](#), [723.e8](#)

Prazosina, [188t](#), [189](#), [723.e1](#)

Pré-carga, [250](#), [265](#)

Pré-condicionamento isquêmico, [250](#)

Prednisolona, [686](#), [723.e3-723.e4](#)

- doença crônica intestinal, [378](#)
- oral
 - doença pulmonar obstrutiva crônica, [353](#)
 - o estado de mal asmático, [351](#)

Prednisona, [414](#)

Pregabalina

- propriedades, [551t](#)
- uso clínico
 - distúrbios bipolares, [586](#)
 - doença de Parkinson, [495](#)

Pregnenolona, [410](#)

Preladenant, [495](#)

Prenilação, [30-31](#)

Pré-pró-hormônio, [223-224](#)

Pré-pró-insulina, [381](#)

Pré-pró-opiomelanocortina (POMC), [396f](#), [405-406](#)

Presenilinas, [96](#)

Pressão arterial

e diabetes melito, [386](#)

efeitos de ACh, [155](#), [156f](#)

Pressão da artéria pulmonar, [282](#)

Pressão de enchimento ventricular, [250-251](#)

Pressão de pulso, [265-266](#)

Pressão intraocular

aumentada, induzida por suxametônio, [170](#)

fármacos que baixam a, [163t](#)

regulação, [162-163](#)

Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($P_A\text{CO}_2$), [344](#)

Pressão parcial de oxigênio (PO_2), [251-252](#)

Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ($P_A\text{O}_2$), [344](#)

Prilocaina

efeitos da, [532-533](#)

propriedades, [532t](#)

Primaquina, [723.e7](#)

efeitos adversos, [665](#)

estrutura, [663f](#)

farmacocinética, [665](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Princípio de Dale, [147](#)

Princípios terapêuticos alternativos, [2-3](#)

Príons, [615](#)

Probenecida, [331](#), [630q](#), [723.e3](#)

ações, [365](#)

eliminação/excreção, [123](#)

interações medicamentosas, [324](#)

Procaína, [172](#), [532-533](#), [627-629](#)

história, [530](#)

propriedades, [532t](#)

uso clínico, [630q](#)

Procainamida, [257](#), [701](#)

ações/efeitos, [256](#)

metabolismo, [139](#)

Procarbazina, [682](#)

Procarióticos, [615](#)

Pró-caspase, [9](#), [73](#)

Processamento pós-translacional, [709](#)

Prociclidina, [493](#)

Proclorperazina, [375](#)

Pro-colecistoquinina (pro-CCK), [224](#)

Produtos finais de glicação avançada (AGE), [385-386](#)

Pró-fármacos, [114-115](#), [119-120](#)

Prófase, [68](#)

Proflavina, [619](#)

Progesterona, [425](#), [427q](#), [723.e5](#)

durante a gravidez, [425-426](#)

efeitos de retroalimentação negativa no hipotálamo, [425](#)

vias biossintéticas, [427f](#)

Progestina, [723.e5](#)

Progestogênios, [429-430](#), [430q](#), [686](#)

ações, [429](#)

atividade antiandrogênica, [431-432](#)

efeitos adversos, [430](#)

farmacocinética, [429](#)

preparações, [429](#)

uso clínico, [430q](#)

Proglumida, [368](#)

Programa Roll Back Malaria, [658](#)

Proguanil, [662](#), [664-666](#), [666q](#)

ações/efeitos, [616-617](#)

estrutura, [663f](#)

farmacocinética, [664-665](#)

interferência na ação ou síntese de folato, [630q](#)

Pró-hormônio convertase, [224](#)

Prolactina, [405](#), [723.e4](#)

ação, [405](#)

efeitos no estrógeno, [428](#)

secreção

modificação, [405](#)

regulação, [405](#), [405f](#)

Prometazina, [332t](#), [373-375](#), [723.e1](#)

ação, [562](#)

insônia, [544](#)

interações farmacológicas, [137](#)

Pronetalol, [693](#)

Prontosil, [626-627](#)

Propagação da infecção, [340](#)

Propanidida, [172](#)

Propantelina, [163-164](#), [377](#)

Propiltiouracil, [418-420](#), [723.e5](#)

Propiverina, [366](#)

Propofol, [501](#), [502t](#), [503q](#), [507q](#), [723.e5](#)

Propranolol, [256t](#), [257](#), [538](#), [723.e1](#), [723.e6](#)

ação, [188t](#), [190](#)

distúrbios da tireoide, [423](#)

e etnia, [134](#)

em ensaios clínicos, [98](#)

no controle da enxaqueca, [205t](#)

para a dependência alcoólica, [613](#)

uso no esporte, [705t](#)

Propriedades farmacocinéticas, [720](#)

Pró-renina, [367](#)

Prostaciclina (PGI₂), [217](#), [295-296](#)

ações/efeitos, [217](#)

endotélio vascular, [266-267](#)

na inflamação, [218](#)

vasodilatação, [273](#)

Prostaglandina D₂

ações/efeitos, [217](#)

na asma, [346](#)

na inflamação, [218](#)

Prostaglandina E (PGE), [150f](#), [372](#), [723.e1](#)

Prostaglandina E₂

endotélio vascular, [266-267](#)

na inflamação, [218](#)

Prostaglandina F, [723.e1](#)

Prostaglandina G₂, endotélio vascular, [266-267](#)

Prostaglandina H₂, endotélio vascular, [266-267](#)

Prostaglandina I₂, [723.e1](#)

Prostaglandinas (PGs), [217](#)

e dor, [514](#)

efeitos adversos, [436](#)

e função renal, [361](#)

e síndrome carcinoide, [205-206](#)

para a secreção de ácido gástrico, [368](#)

preparações, [436](#)

resposta do neurônio aferente nociceptivo às, [515f](#)

Prostanoides, [214-218](#), [218q](#)

ações/efeitos, [217-218](#)

catabolismo, [217](#)

endotélio vascular, [266-267](#)

papel na inflamação, [218](#)

receptores, [217](#), [217t](#)

uso clínico, [219q](#)

Protamina, [723.e3](#)

Protease, [67](#)

Proteassoma, [67](#)

Proteína adaptadora (PA), [70](#), [70f](#)

Proteína A β

e doença de Alzheimer, [488-489](#), [488f](#)

e inibição neurodegenerativa, [491](#)

Proteína básica principal, [346-348](#)

Proteína básica principal eosinofílica, [83](#)

Proteína C, [295-296](#)

Proteína catiônica eosinofílica, [83](#), [346-348](#)

Proteína C reativa, [88](#), [288-289](#)

Proteína de transferência de colesterol éster (CETP), [286](#), [288](#)

Proteína de translocação, [540](#)

Proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-1, [227t](#)

Proteína ligante do elemento de resposta ao AMPc (CREB), [602-603](#)

Proteína Orai1, [52](#)

Proteína P53, [68-69](#)

Proteína precursora do amiloide (APP), [96](#), [487-489](#)

Proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1, [82](#), [227t](#)

Proteína quinase A, [33](#), [237-239](#)

Proteína quinase ativada por AMP (AMPK), [388](#)

Proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), [41](#)

Proteína quinase B, [41](#), [237-239](#)

Proteína quinase C, [35](#), [237-239](#)

Proteína quinase dependente de GMPc (PKG), [42f](#)

Proteína Rb, [68](#)

Proteína recombinante, [709](#)

Proteína retinoblastoma (Rb), [68](#)

Proteína(s)

como alvos para ligação de fármacos, [6-17](#)

como fármacos, [709-710](#)

como receptor, [24-44](#)

doenças de dobramento incorreto, [496](#)

“fabricadas”, [710](#)

fosforilação, [39-42](#)

metabolismo, [382t](#)

problemas de fabricação, [709-710](#)

recombinante, [709](#)

síntese de, [618](#), [619f](#)

Proteínas adesivas, [70](#)

Proteínas de choque térmico, [79](#)

Proteínas de desacoplamento (UCP), [398](#)

Proteínas de domínio SH2, [39-41](#)

Proteínas de fase aguda, [88](#)

Proteínas de fusão, [710](#)

Proteínas de sinalização de reguladores de proteína G (RGS), [31](#)

Proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS), [384](#)

Proteína(s) G

alvos, [33-35](#)

controle de sistemas efetores celulares, [37q](#), [37f](#)

função, [32f](#), [32t](#)

mutações, [48](#)

papel da, [30-33](#)

sinalização independente de, [39](#)

Proteínas inibidoras da quinase (KIP), [68](#)

Proteínas ligantes de penicilina, [617](#), [630](#)

Proteínas mitocondriais não acopladas (UCP), na gordura castanha, [397](#)

Proteínas modificadas, [708](#)

Proteínas modificadoras da atividade do receptor (RAMPs), [39](#)

Proteínas morfogênicas dos ossos (BMPs), [441](#)

Proteínas plasmáticas, [106-107](#), [107f](#), [108q](#)

Proteína Stim1, [52](#)

Proteína Tau, [488f](#), [489](#)

Proteína transferrina-símile, [310](#)

Proteoglicanas, [70](#)

Protirrelina, [403](#), [418-419](#)

Proto-oncogenes, [676-677](#)

Protozoários, [658](#)

interações parasita-hospedeiro, [658](#)

tratamento *See* [Fármacos antiprotozoários](#)

Protrombina, [297f](#)

Provírus, [642-643](#)

PRRs *See* [Receptores de padrão de reconhecimento \(PRRs\)](#)

Prucaloprida, de motilidade gastrointestinal, [376](#)

Prurido, [338](#)

tratamento farmacológico do, [336t](#)

Prurido, como efeito da histamina, [213](#)

Prurido, como efeito dos opioides, [520](#)

Pseudo-hipoparatiroidismo, [136](#)

Pseudomonas aeruginosa, [626](#), [635-636](#)

Pseudomonas spp., [627t](#)

Pseudorreceptores, [644](#)

Psicoestimulantes, [453t](#)

Psilocibina, [590t](#), [595-596](#), [597q](#)

Psoríase, [338](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

Puberdade precoce, [136](#)

Pulmão do fazendeiro, [89](#)

Pulmões

metabolismo de fármacos nos, [118](#)

via de eliminação, [116](#)

Purgativos, [376](#)

Purinas, [207-211](#), [476-477](#), [480q](#), [723.e1](#)

análogos, [619](#), [684](#), [684q](#)

como mediadores, [208q](#), [208f](#)

perspectivas futuras, [211](#)

Púrpura trombocitopênica, [301](#)

Q

“Qualidade de vida relacionada com saúde”, [98](#)

Queratinócitos, [335-336](#)

Quetiapina, [538](#)

ação, [565-566](#)

características, [563t-564t](#)

uso clínico, [586](#), [587q-588q](#)

Quilomícrons, [286](#)

Quimase, [276](#)

Quimiocinas, [228](#), [723.e1](#)

receptores antagonistas, [648t](#)

resposta imune inata, [79-80](#)

Quimioprofilaxia, malária, [661t](#), [662](#)

Quimiotaxinas, [79-80](#)

Quimioterapia, [615-625](#), [676](#)

alvos, [616-620](#), [616q](#), [616f](#), [620q-621q](#)

 fibras musculares, [621](#)

 membrana, [620](#)

 organelas intracelulares, [621](#)

 reações de classe I, [616](#)

 reações de classe II, [616-617](#)

 reações de classe III, [617-620](#)

base molecular, [615-621](#), [616q](#)

histórico, [615](#)

Quimioterapia antimicrobiana *See* [Quimioterapia](#)

Quinacrina, [497](#)

Quinagolida, [405](#)

Quinase-5 dependente de ciclina (CDK5), [489](#)

Quinase da miosina de cadeia leve (MLCK), [33](#), [62](#)

Quinase de adesão focal (FA quinase), [70](#), [70f](#)

Quinase dependente de ciclina (cdks), [67](#)

 ativação, [68f](#)

 no ciclo celular, [69f](#)

Quinases, [39](#)

Quinidina, [257](#)

 ações/efeitos, [256](#)

Quinina, [662-664](#), [666q](#), [723.e7](#)

 efeitos adversos, [664](#), [701](#), [702q](#)

 eliminação, [360](#)

 estrutura, [663f](#)

 farmacocinética, [664](#)

Quininas, [63](#), [225](#), [513-514](#), [515f](#)

Quinase II, [225](#)

Quininas, [225](#)

Quinolina-metanóis, estrutura, [663f](#)

Quinolonas, [635-637](#)

efeitos adversos, [637](#)

espectro antibacteriano, [635-636](#)

farmacocinética, [636-637](#)

mecanismo de ação, [628t](#), [636f](#)

resistência, [624](#)

uso clínico, [635-636](#), [636q](#)

Quinupristina, [636q](#), [637](#)

Quiralidade, [116](#)

R

Rabeprazol, [370-371](#)

Radioiodo, [421-422](#), [723.e5](#)

Raf, [41](#)

Ralfinamida, [529](#)

Raloxifeno, [428-429](#), [429q](#), [446](#), [723.e5](#)

efeitos adversos, [446](#)

Ramelteona, [478](#), [544](#)

Ramipril, [723.e2](#)

RAMPs *See* [Proteínas modificadoras da atividade do receptor \(RAMPs\)](#)

Randomização estratificada, [97](#)

Ranelato de estrôncio, [723.e5](#)

Ranibizumabe, [112](#)

Ranitidina, [370](#), [723.e1](#), [723.e4](#)

RANTES *See* [Regulada na ativação em células T normais expressadas e secretadas \(RANTES\)](#)

Rapamicina, [719-720](#)

Raquitismo, [444](#)

tratamento, [444](#)

Ras, [41](#), [384](#)

Rasagilina, [493](#), [495](#)

Rasburicase, [331](#)

Ratelgravir, [649](#), [650q-651q](#), [651](#)

Reação de Arthus, [89](#)

Reação de conjugação com ácido glicurônico, [118f](#)

Reação de tuberculina, [89](#)

“Reação do queijo”, [584](#)

Reações cutâneas galvânicas, [537](#)

Reações hansênicas, [640](#)

Reações hematológicas, [701](#)

Reações hidrolíticas, [118](#)

Reações idiossincráticas, [506](#), [693](#)

Reações urticariformes da pele, [567](#)

“Rebote esteroide”, [340](#)

Reboxetina, [572](#), [574t-576t](#), [582](#)

Recaída, [601](#)

Receptor acoplado à proteína G (GPCRs), [24](#), [25f](#), [27-39](#), [27t](#), [31q](#), [467-468](#)

ativados por proteases, [30](#), [31f](#)

constitutivamente ativos, [37](#)

desenvolvimentos em biologia, [35-39](#)

dessensibilização, [36](#), [38f](#)

especificidade dos agonistas, [37-39](#)

estrutura, [26f](#)

estrutura molecular, [28-30](#), [30f](#)

famílias, [29](#), [29t](#)

modulação pré-sináptica, [149](#)

oligomerização, [36-37](#)

RAMPs e, [39](#)

Receptor γ ativado por proliferador de peroxissomos (PPAR γ), [390](#)

Receptor ativado por proliferador de peroxissomos (PPARs), [44](#), [398](#)

Receptor ativador do fator nuclear kappa beta (NF κ B) ligante (RANKL), [441](#)

Receptor ativador do fator nuclear kappa b (NF(B) (RANK), [441](#)

Receptor da calcitonina receptor-símile (CRLR), [39](#)

Receptor da sulfonilureias (SUR), [47](#)

fármacos que atuam, [723.e4](#)

Receptor de androstano constitutivo (CAR), [44](#), [44t](#)

Receptor de estrógeno acoplado à proteína G (GPER), [428](#)

Receptor de histamina H₁, [8](#), [477](#)

ações farmacológicas, [332](#)

antagonistas, [213](#), [331-333](#), [332q](#)

na asma, [350](#)

comparação, [332t](#)

farmacocinética, [332-333](#)

interação medicamentosa, [137](#)

uso clínico, [332q](#)

Receptor de histamina H₂, [8](#), [477](#)

agonistas, [213](#)

antagonistas, [213](#)

efeitos adversos, [370](#)

farmacocinética, [370](#)

para inibição/neutralização da secreção de ácido gástrico, [370](#)

uso clínico, [370q](#)

Receptor de histamina H₃, [8](#), [477](#)

agonistas, [213](#)

antagonistas, [213](#)

efeitos adversos, [370](#)

farmacocinética, [370](#)

para inibição/neutralização da secreção de ácido gástrico, [370](#)

uso clínico, [370q](#)

Receptor de imidazolina I₁, [274](#)

Receptor de morte PD-1, [72](#)

Receptor de progesterona, [44t](#)

Receptor de prolactina, [405](#)

Receptor do ácido retinoico, [44t](#)

Receptor do androgênio (AR), [44t](#)

Receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2, [687](#)

Receptor do fator de necrose tumoral (TNFR), [72](#)

Receptor do hormônio da tireoide, [44t](#)

Receptor dos hidrocarbonetos aromáticos (Ah), [119](#)

Receptor dos mineralocorticoides, [44t](#), [415](#)

Receptores 7-transmembrana *See* [Receptores acoplados à proteína G](#)

Receptores adrenérgicos

ação dos fármacos em, [182-192](#), [723.e2](#)

características, [179t](#)

classificação, [177-178](#), [178q](#)

Receptores AMPA

ativação, [459](#)

efeitos do etanol, [608](#)

glutamato, [455](#), [457f](#)

Receptores ativados por protease, [30](#)

ativação, [31f](#)

Receptores cainato, [455](#), [457f](#)

Receptores da dopamina, [470-471](#), [471t](#)

antagonistas, [470-471](#)

D₁, [470](#), [565](#)

D₂, [470](#), [560](#), [565](#)

D₃, [470](#), [565](#)

D₄, [470](#), [565](#)

D₅, [470](#), [565](#)

na doença de Parkinson, [471](#)

na esquizofrenia, [565](#)

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₁, [200](#), [201q](#)

agonistas, [199t](#)

fármacos com ação em, [199t](#)

tipo_{1A}, [543](#), [577](#)

como fármacos ansiolíticos, [543q](#)

expressão, [543](#)

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₂, [200](#), [201q](#)

antagonistas, [201](#)

fármacos com ação em, [199t](#)

tipo_{2A}, [565-566](#)

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₃, [200](#), [201q](#)

antagonistas, [201](#), [374t](#), [375](#), [689-690](#)

fármacos com ação em, [199t](#)

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₄, [200-201](#), [201q](#)

agonistas, [201](#)

fármacos com ação em, [199t](#)

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₅, [201](#), [201q](#)

fármacos com ação em, [199t](#)

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₆, [201](#), [201q](#)

fármacos com ação em, [199t](#)

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)₇, [201](#), [201q](#)

fármacos com ação em, [199t](#)

Receptores de acetilcolina (ACh), [155-158](#), [158q](#), [475-476](#)

muscarínicos *See* [Receptores muscarínicos da acetilcolina \(mAChRs\)](#)

nicotínicos *See* [Receptores nicotínicos da acetilcolina](#)

Receptores de adenosina, [207](#), [209t](#), [477](#)

bloqueadores, [208q](#)

Receptores de citocinas, [39](#), [40f](#)

Receptores de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos, [78-79](#)

Receptores de morte, [71](#)

Receptores de morte celular programada, [71](#)

Receptores de peptídeo natriurético (NPR), [254](#)

Receptores de pirimidina, [207](#)

Receptores de purinas, fármacos/mediadores com ação nos, [723.e1](#)

Receptores de reconhecimento padrão (PRRs), [78-79](#)

família de TLR, [80t](#)

Receptores de reserva, [10](#)

Receptores de rianodina (RyR), [53](#)

na contração do músculo cardíaco, [60-61](#)

na contração do músculo esquelético, 60

Receptores de tirotrofina, ativação, 48

Receptores de vasopressina, com mutação, 48

Receptores do glutamato

agonistas, 456f, 461

fármacos que atuam, 459-461

moduladores negativos, 456t, 459-461

moduladores positivos, 461

subtipos, 455-458, 457f

Receptores Fas, 72, 643

Receptores GABA, 462, 463f

estrutura, 456f, 462

farmacologia, 462

fármacos com efeito nos, 463-465

Receptores GABA_A, 462-464, 463f

efeitos de fármacos antiepilépticos nos, 549

efeitos do etanol nos, 608

efeitos dos anestésicos gerais nos, 464, 499

estrutura, 456f, 462

farmacologia, 462

fármacos com efeito nos, 538-539, 539f

locais de ação de fármacos, 457f

modulação pré-sináptica, 149

principais locais de ação dos fármacos nos, 457f

Receptores GABA_B, 462, 463f, 464

estrutura, 456f, 462

farmacologia, 462

Receptores hepta-helicoidais *See* Receptores acoplados à proteína G

Receptores ionotrópicos de glutamato, 27, 455-458, 456t

moduladores agonistas e positivos, 461

propriedades, [456t](#)

receptores antagonistas e negativos, [456t](#), [459-461](#)

Receptores irritantes, [344](#)

Receptores ligados à quinase, [24](#), [25f](#), [27t](#), [39-42](#), [41q](#)

estrutura, [26f](#)

fosforilação de proteína e, [39-42](#)

mecanismos de cascata, [39-42](#), [40f](#)

na transdução de sinal, [42f](#)

Receptores metabotrópicos do glutamato, [458](#), [459t](#), [460f](#)

agonistas e moduladores negativos, [461](#)

antagonistas e moduladores positivos, [459t](#), [461](#)

Receptores muscarínicos da acetilcolina (mAChRs), [145](#), [157-158](#), [165q](#)

ações ACh, [155](#)

agonistas, [157t](#), [158](#), [161-163](#), [162t](#), [476](#)

efeitos, [162-163](#), [163f](#), [163t](#)

relações estrutura-atividade, [161-162](#)

uso clínico, [163](#), [164q](#)

antagonistas, [157t](#), [158](#), [163-165](#), [164t](#)

efeitos, [164-165](#)

para asma, [350](#), [350q](#)

para doença de Parkinson, [493](#), [495](#)

uso clínico, [165](#), [166q](#)

ativação, [475](#)

densidade, e doença de Alzheimer, [489](#)

fármacos que afetam, [161-165](#)

M₁ ("neural"), [157](#), [344](#)

M₂ ("cardíaco"), [158](#), [160](#), [344](#)

M₃ ("glandular/músculo liso"), [158](#), [344](#)

M₄, [30f](#), [158](#)

M₅, [158](#)

na esquizofrenia, 566

subtipos, 157, 157t

Receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), 145, 155-157, 475, 476t

ações da ACh, 155

agonistas, 156t, 157, 166t, 529

antagonistas, 156t, 157, 166t, 476

dependência de nicotina e, 604

modulação pré-sináptica, 149

subtipos, 155, 156t

Receptores NMDA

ativação, 457-458

características especiais, 457-458

efeitos do etanol, 608

efeitos dos anestésicos gerais nos, 500

glutamato, 455, 457-458, 457f-458f

locais principais de ação dos fármacos, 457f

na esquizofrenia, 560

Receptores NOD-símile *See* Receptores de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos

Receptores nucleares, 25, 25f, 27t, 42-44, 45q

classificação, 43-44

controle da transcrição de genes, 43

estrutura, 26f, 43, 43f

farmacologicamente significantes, 44t

“Receptores operados por canais”, 52

Receptores opioides, 516-518, 518q

agonistas, 518

antagonistas, 518, 526

efeitos funcionais dos, 517t

Receptores órfãos, 22, 24, 42

Receptores P2X, 27, 52, 477

ionotrópicos, [207](#), [209t](#), [210](#)

Receptores P2Y, [477](#)

metabotrópicos, [207](#), [209t](#), [210](#)

Receptores proliferadores de peroxissomos, [44t](#)

Receptores purinérgicos, [207](#)

Receptores sensoriais periféricos, efeitos do tabaco nos, [605](#)

Receptores serina/treonina quinases, [39](#)

Receptores tirosina quinases (RTKs), [39](#), [40f](#), [79](#)

Receptores Toll-símile (TLRs), [39](#), [79](#)

de PRRs, [80t](#)

Receptores transmembranares acoplados à proteína G, [470](#)

Receptores α -adrenérgicos, [147](#)

no SNC, [467-468](#)

Receptores α_1 -adrenérgicos, [177](#)

ações/efeitos, [179t](#), [184](#)

Receptores α_2 -adrenérgicos, [177](#)

ações/efeitos, [179t](#)

infrarregulação (*down regulation*), [577](#)

vasodilatação, [273](#)

Receptores β -adrenérgicos, [147](#)

Receptores β_1 -adrenérgicos

ações/efeitos, [179t](#)

infrarregulação (*down regulation*), [577](#)

Receptores β_2 -adrenérgicos

ações/efeitos, [179t](#)

efeitos no coração, [252](#)

Receptores β_3 -adrenérgicos, ações/efeitos, [179t](#)

Receptor farnesoide (ácido biliar) (FXR), [44](#)

Receptor glicocorticoide, [44t](#)

Receptor hepático de oxisterol (LXR), [44](#)

Receptor inositol trisfosfato (IP₃R), [53](#)

Receptor(s), [22](#), [23f](#)

alterações no, [17](#)

antagonistas *See* [Antagonistas](#)

ativação, [8](#), [8f](#)

constitutivo, [13-14](#)

ativados por protease *See* [Receptores ativados por protease](#)

classificação, [8](#)

clonagem de, [24](#)

controle da expressão, [47-48](#)

de fármacos, [6-7](#)

dessensibilização, [18f](#)

e doença, [48](#)

em sistemas fisiológicos, [7](#)

estrutura molecular, [25-26](#), [26f](#)

heterogeneidade, [25-26](#)

interações farmacológicas com, [8-10](#)

aspectos negativos quantitativos, [18-20](#)

ionotrópico *See* [Canais operados por ligantes](#)

ligação do fármaco ao, [8-9](#), [20q](#)

ligado a quinase e relacionado *See* [Receptores ligados à quinase](#)

metabotrópico *See* [Receptores acoplados à proteína G](#)

modelo dos dois estados, [13-14](#), [14f](#)

morte, [71](#)

nuclear *See* [Receptores nucleares](#)

órfão, [22](#), [24](#)

proliferação, [148](#)

proteínas, [24-44](#)

sobressalente, [10](#)

subtipos, [25-26](#)

tipos de, [24-25](#), [27t](#)

translocação, [17](#)

Receptor X de pregnano, [44t](#)

Receptor xenobiótico (SXR/PXR), [44](#)

Receptor X retinoide (RXR), [42](#), [44t](#)

Reflexo da tosse, depressão do, como efeito dos opioides, [520](#)

Reforço positivo, [600](#)

Refratariedade, de fármacos, [17](#)

Regeneração, [73-75](#), [74q](#)

Regulação do peso corporal

 circuitos neurológicos que controlam, [394-397](#)

 papel dos hormônios na, [116-118](#)

Regulada na ativação em células T normais expressadas e secretadas (RANTES), [82](#)

Regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), [65](#), [66q](#)

Regulador do transporte da fibrose cística (CFTR), [712](#)

Relação normalizada internacional (INR), [300](#)

Relaxantes musculares de efeito central, [723.e6](#)

Remifentanila, [522t](#), [524-525](#)

Remoxiprida, [565](#)

Renina, [355](#)

Repaglinida, [389](#)

Reparação, [73](#), [74q](#)

Reserpina, [180](#), [192](#), [491](#), [723.e1](#)

 ação, [193t](#), [195q](#), [560](#)

 hipertensão, [277](#)

 uso clínico, motilidade gastrointestinal, [377](#)

Resíduos de ácido glutâmico (Gla) γ -carboxilado, [301q](#)

Resíduos de tirosina, iodação, [418](#), [419f](#)

Resina trocadora de ânions, [723.e4](#)

Resinas, [723.e3](#)

Resinas ligantes de ácido biliar, [290](#), [291q](#)

Resistência a múltiplos fármacos (MDR), [622](#), [625q](#)

Resistência de enterococos, [624](#)

Resolvinas, [220](#)

Respiração

controle da respiração, [344](#)

fisiologia da, [344-345](#)

glândulas, [344-345](#), [345q](#)

receptores sensitivos, [345](#)

regulação da musculatura, [344-345](#), [345q](#)

vasos sanguíneos, [344-345](#), [345q](#)

vias aferentes, [345](#)

vias eferentes, [344-345](#)

Resposta ao placebo, [99](#)

Resposta humoral, [85-87](#)

Resposta imune

adaptativa, [83-88](#), [84q](#)

adversas, [88-89](#)

inata *See* [Resposta imune inata](#)

subversão pelos vírus, [644](#)

Resposta imune adaptativa, [78](#), [83-88](#), [84q](#)

fase efetora, [85-88](#), [85f](#)

fase indutora, [84](#), [85f](#)

mediada por anticorpos (humoral), [85-87](#)

mediada por células, [86f](#), [87-88](#)

Resposta imune adquirida *See* [Resposta imune adaptativa](#)

Resposta imune inata, [78-83](#), [79q](#)

a eventos celulares, [81-83](#)

a eventos vasculares, [79-81](#)

padrão de reconhecimento na, [78-83](#)

respostas, [79-83](#)

Resposta imune mediada por células, [86f](#), [87-88](#)

Resposta inflamatória, [78](#), [78q](#)

adversa, [88-89](#)

resultado, [89](#)

Resposta mediada por anticorpos (humoral), [85-87](#)

Resposta tripla, [213](#)

Retepase, [306](#)

Retículo endoplasmático, e excitotoxicidade, [484](#)

Retículo sarcoplasmático/endoplasmático ATPase (SERCA), [51f](#)

Retículo sarcoplasmático (SR), [50](#)

Retigabina, [529](#), [556](#)

ação, [552](#)

propriedades, [551t](#)

Retinoides, [341](#), [341f](#)

teratogenicidade, [697t](#), [698-699](#)

Retroalimentação autoinibitória, [148-149](#), [181](#), [181f](#)

Retrovírus, [620](#), [644q](#)

como vetores genéticos de entrega, [712](#), [713f](#)

replicação, [642-643](#)

Revisão da Terapia Genética, [714](#)

Revolução da Biologia Molecular, [708](#)

Rianodina, [53](#)

Ribavirina, [650](#)

Ribonucleotídeo redutase, [315](#)

Ribossomos, [618](#)

Rifabutina, para a tuberculose, [638](#)

Rifamicina, [619-620](#)

Rifampicina, [434](#), [619-620](#), [626](#), [638-639](#), [639q](#), [723.e7](#)

efeitos, [120](#), [121f](#)

efeitos adversos, [639](#)

eliminação, [122](#)

hanseníase, [639-640](#), [640q](#)

interações medicamentosas, [350](#), [437-438](#)

na indução de enzimas microssômicas, [119](#)

resistência, [623-624](#)

tuberculose, [638](#)

Riluzol, [484](#), [723.e5](#)

“RIMA, ”, [723.e6](#)

Rimonabanto, [235](#)

ações/efeitos, [479](#)

na obesidade, [399](#)

Rim(s), [355-366](#), [356t](#)

depuração renal, [122](#)

difusão através do túbulo renal, [123](#), [123t](#)

equilíbrio ácido-base, [360](#)

fármacos com atuação no, [361-364](#)

filtração glomerular, [122](#)

função renal, [355](#)

prostaglandinas e, [361](#)

função tubular, [356-360](#)

néfron, [355-361](#), [356f](#)

aparelho justaglomerular, [355](#), [356f](#)

diuréticos que agem diretamente nas células do, [361-364](#)

filtração glomerular, [355-356](#)

suplemento sanguíneo, [355](#)

peptídeos natriuréticos, [361](#)

secreção tubular, [122-123](#), [122t-123t](#)

via de eliminação, [116](#), [122-123](#), [124q](#)

moléculas orgânicas, [360-361](#)

Riociguat, [240](#), [283](#)

Risedronato, [444f](#), [445](#), [723.e5](#)

Risperidona, [723.e6](#)

ação, [562](#), [565-566](#)

características, [563t-564t](#)

uso clínico, [568q](#)

Ritalina *See* [Metilfenidato](#)

Ritmo reentrante, [249](#), [249f](#)

Ritodrina, [436](#)

Ritonavir, [647](#)

Rituximabe, [329](#), [330t](#), [687](#), [688q](#), [723.e8](#)

Rivaroxabana, [299](#), [723.e3](#)

Rivastigmina, [489](#), [490t](#), [723.e5](#)

uso clínico, [490q](#)

distúrbio bipolar, [586](#)

doença de Alzheimer, [489-491](#)

Rizatriptana, [205t](#)

(R)-metil-histamina, [213](#)

RNA

interferência curta, [716](#)

tipos de, [618](#)

translação, [137](#)

RNA de interferência pequeno ou curto (siRNA), [643-644](#), [716](#)

RNA de transferência (tRNA), [618](#)

RNA mensageiro (mRNA), [137](#), [224](#)

RNA nuclear heterólogo (hnRNA), [224](#)

RNA polimerase, [642](#)

inibição, [619-620](#)

Ro64-6198, [518t](#)

Rofecoxibe, [321](#)

efeitos adversos, [692-693](#)

Roflumilaste, para a doença pulmonar obstrutiva crônica, [353](#)

Rolipram, [33-34](#)

Ropinirol, [493-495](#)

Ropivacaína, [532-533](#), [723.e6](#)

Rosácea, [338](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

“Rosácea esteroide”, [340](#)

Rosiglitazona, [390](#), [723.e4](#)

Rosuvastatina, [289](#)

Rotenona, [492](#)

Rotigotina, [495](#)

Roubo vascular, [261](#)

“Roubo”, vascular, [261](#)

Rubor, [291](#)

Rufinamida, [556](#)

propriedades, [551t](#)

Rupatidina, [220](#), [332t](#)

Ruxolitinibe, [688](#)

RXR *See* [Receptor X retinoide \(RXR\)](#)

S

Safinamida, [495](#)

Saída sacral, [145](#)

Sais de alumínio, [371](#), [723.e4](#)

Sais de cálcio, [447](#), [723.e5](#)

efeitos adversos, [447](#)

uso clínico, [447q](#)

analgesia, [529](#)

Sais de magnésio, [371](#)

Salbut, [723.e1](#)

ação, [185t](#)

asma, [349](#), [349q](#)

e contração uterina, [436](#)

estado de mal asmático, [351](#)

hipercalemia, [366](#)

interação medicamentosa, [136](#)

uso no esporte, [705t](#)

Salbuterol, [723.e3](#)

Salcatonina, [447](#)

uso clínico, [447q](#)

analgesia, [529](#)

Salicilato, [323](#)

cinética de saturação, [130](#)

deficiência de acetilação de fármacos, [139](#)

eliminação, [360](#)

Salicilismo, [323](#)

Salivação

como efeito dos agonistas muscarínicos, [162](#)

como efeito dos antagonistas muscarínicos, [164](#)

Salmeterol, [723.e3](#)

ação, [185t](#)

asma, [348](#), [349q](#)

doença pulmonar obstrutiva crônica, [353](#)

Salmonella spp., [377](#), [627t](#)

Salvinorina A, [590t](#), [595](#), [597](#)

Sangue

5-hidroxitriptamina no, [197](#)

fluxo de, [265](#)

sistema hematopoético, [308](#)

Saquinavir, [650q-651q](#), [723.e7](#)

Sarafotoxina S6c, [268-269](#)

Sarizotan, [495](#)

Sartanas

uso clínico, [277q](#)

vasodilatação, [276](#)

Sativex, [528](#), [557](#)

Saxagliptina, [391](#)

Saxitoxina (STX), [535](#)

SB 612111, [518t](#)

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), [289](#), [289f](#)

Schistosoma haematobium, [671](#)

Schistosoma japonicum, [671](#)

Schistosoma mansoni, [671](#)

Scrapie, [496](#)

Secreção brônquica

efeitos dos agonistas muscarínicos, [162](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos, [164](#)

Secreção de ácido gástrico, [367-372](#), [369q](#), [369f](#)

efeitos da histamina, [213](#)

inibição/neutralização, [369-371](#)

antagonistas dos receptores de histamina H₂, [370](#)

antiácidos, [371](#)

inibidores da bomba de prótons, [370-371](#)

regulação da

coordenação de fatores, [368-369](#)

pelas células parietais, [367-368](#), [368f](#)

Secreção gástrica, efeitos do etanol na, [609](#)

Secretagogos gástricos, [723.e4](#)

γ-secretase, [488-489](#), [488f](#)

Secundário ao efeito de gás, [504](#)

Sedativos, [453t](#)

Segundos mensageiros, [53](#)

Selegilina, [492-493](#), [495](#), [583](#), [723.e5](#)

Seletracetam, [555-556](#)

Selfotel, [487](#)

Senna, [376](#), [673](#), [723.e4](#)

Sensação termal, [513](#), [514t](#)

Separação de células ativadas por fluorescência (FACS), [91-92](#), [93f](#)

Sepse, [243](#)

Serafinibe, [723.e8](#)

Serina/treonina quinases, [39](#)

Sermorreline, [403](#), [723.e4](#)

Sertindol, efeitos adversos, [567](#)

Sertralina, [538](#), [572](#), [574t-576t](#), [577](#), [579q](#), [723.e6](#)

Sertürner, Friedrich, [1-2](#)

Sevelâmer, [365-366](#), [723.e4](#)

Sevoflurano, [503](#), [506-507](#), [507q](#), [723.e5](#)

- características, [505t](#)
- indução e recuperação, [506](#)
- metabolismo, [506](#)

Shift despolarizante paroxístico (PDS), [548f](#)

Shigella spp., [377](#), [627t](#)

Sibutramina

- estilo de vida, [704t](#)
- obesidade, [399](#), [400f](#)

Significância do resultado, [98](#)

Sildenafil, [33-34](#), [240](#), [723.e2](#), [723.e5](#)

- e disfunção erétil, [437](#)
- estilo de vida, [704q](#), [704t](#)
- interação farmacológica, [136](#)

Silenciamento gênico, [643-644](#)

Simeticona, [371](#)

Simporte, [23](#)

Simporte de Na⁺/I⁻ (NIS), [418](#)

Sinalização, química

na via nociceptiva, [512-515](#)

no sistema nervoso central, [449-453](#), [450f](#)

Sinapse ganglionar, [160](#), [160f](#)

Sinapses

colinérgica

efeitos das anticolinesterases nas, [173](#)

eventos elétricos, [160-161](#), [160f](#)

Sinaptobrevina, [64](#)

Sinaptotagmina, [64](#)

Sinaptotaxina, [64](#)

Síndrome alcoólica fetal (FAS), [610](#)

Síndrome carcinoide, [205-206](#)

Síndrome da angústia respiratória, [242](#), [353](#)

Síndrome de abstinência, [521](#), [601](#)

Síndrome de Cushing, [409](#), [413f](#)

Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) *See* [HIV/AIDS](#)

Síndrome de Lennox-Gastaut, [548](#)

Síndrome de restaurante chinês, [484](#)

Síndrome de Reye, [323](#)

Síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH), [408](#)

Síndrome de Stevens-Johnson, [140](#), [700-701](#)

Síndrome de Turner, [404-405](#)

Síndrome de Ward-Romano, [256-257](#)

Síndrome de Wiskott-Aldrich, [715t](#)

Síndrome de Wolff-Parkinson-White, [258](#)

Síndrome do “bebê cinzento”, [135](#), [634](#)

Síndrome do intestino irritável, [378](#)

Síndrome do QT longo, [59-60](#), [256-257](#)

Síndrome do “viciado congelado”, [492](#)

Síndrome maligna antipsicótica, [567](#)

Síndrome nefrótica, [362](#)

 e eficácia farmacológica, [136](#)

Síndrome Pendred, [418](#)

Síndrome serotoninérgica, [578](#)

Sintase do óxido nítrico neuronal (nNOS), [237](#), [478](#)

Síntese de ácidos nucleicos, [618-620](#)

 inibição, [618](#)

Síntese de timidilato, ação do metotrexato e fluorouracilo, [684f](#)

Sinucleína, [96](#)

Sinvastatina, [289](#), [723.e3](#)

Sirolimo, [115](#), [328](#), [719-720](#)

Sistema AMPc, [33-34](#), [34f](#)

Sistema biliar

 eliminação, [122](#)

 medicamentos que afetam, [378](#)

Sistema cardiovascular

 adenosina e, [209](#)

 doença, geneterapia para, [716](#)

 efeitos adversos dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, [322](#)

 efeitos da histamina, [213](#)

 efeitos do etanol, [609](#)

 efeitos dos agonistas muscarínicos, [162](#)

 efeitos dos anestésicos gerais, [500-501](#)

 efeitos dos anestésicos locais, [533](#)

 efeitos dos antagonistas dos receptores β , [191](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos, [166q](#)

efeitos dos leucotrienos, [219](#)

efeitos dos prostanoides, [219q](#)

Sistema citocromo P450 (CYP), [116](#), [657](#)

Sistema de cininas, [81](#), [81f](#)

resposta imune inata e, [80](#)

Sistema de expressão, [709](#)

Sistema de proteína quinase ativada por mitógeno, [33](#), [35](#)

ativação do, [38f](#)

Sistema do complemento, resposta imune inata e, [80-81](#), [81f](#)

Sistema endócrino

efeitos do etanol no, [609](#) *See also* [Sistema neuroendócrino](#)

efeitos dos fármacos antipsicóticos no, [566](#)

Sistema fibrinolítico, [81f](#)

resposta imune inata e, [80](#)

Sistema fosfoinositídeo, [34-35](#)

Sistema gastrointestinal, fármacos para, [723.e4](#)

Sistema hematopoético, [308](#)

Sistema imunológico

helmintos, [674](#)

mediadores, [222](#)

Sistema inositol fosfato, [34-35](#)

Sistema nervoso

efeitos dos anestésicos gerais no, [500](#)

excitação, [54](#)

na inflamação, [88](#)

Sistema nervoso autônomo

anatomia básica e fisiologia, [144-145](#), [144f](#), [147q](#)

mediadores químicos e, [143-154](#)

papel na inflamação, [88](#)

principais efeitos do, [146t](#)

transmissores no, [145-147](#), [147q](#) *See also* [Sistema nervoso entérico](#) [Sistema nervoso parassimpático](#) [Sistema nervoso simpático](#)

Sistema nervoso central (SNC)

5-hidroxitriptamina, [197](#)

ação dos fármacos no, [449-453](#), [453q](#)

alvos, [450-451](#)

adenosina, [210](#)

depressivos, dependência, [599t](#)

efeitos da 5-hidroxitriptamina, [198](#)

efeitos da ação indireta das aminas simpaticomiméticas, [195](#)

efeitos da monoamina oxidase, [182](#)

efeitos da nicotina, [604-605](#), [604f](#)

efeitos das quinolonas, [637](#)

efeitos de anticolinesterásicos, [174](#)

efeitos do etanol, [608](#)

efeitos dos anestésicos locais, [532-533](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos, [165](#), [166q](#)

efeitos dos opioides, [519-520](#)

efeitos do tetra-hidrocanabinol, [231](#)

estimulantes, [589-597](#), [590t](#), [723.e6](#)

uso clínico, [591-592](#), [591q](#)

interconexões neuronais, esquemático, [452f](#)

mediadores, [723.e5](#)

mediadores químicos, [451t](#)

papel na inflamação, [88](#)

sinalização química, [449-450](#), [450f](#)

transmissão química, [449-453](#), [451q](#) *See also* [Neurotransmissão](#)

Sistema nervoso entérico, [144](#), [367](#)

Sistema nervoso parassimpático, [144](#)

controle do coração, [253-254](#)

liberação da insulina, [381-382](#)

Sistema nervoso periférico, [143](#)

Sistema nervoso simpático, [144](#)

controle do coração, [252-253](#), [252f](#)

papel no controle do gasto energético, [397](#)

Sistema neuroendócrino

mediadores, [222](#)

papel na inflamação, [88](#)

teoria monoaminérgica da depressão, [571](#)

Sistema P450 mono-oxigenase, [116-118](#), [117f](#), [117t](#)

e variação biológica, [118](#)

inibição, [118-119](#)

Sistema renina-angiotensina, [269-271](#), [270f](#)

Sistema renina-angiotensina-aldosterona, [274](#), [274t](#)

Sistema reprodutivo, [425-438](#)

controle endócrino do, [425-428](#)

fármacos para, [723.e5](#)

fármacos que afetam, [428-433](#)

feminino, controle neuro-hormonal, [425-426](#), [426f](#), [427q](#)

masculino, controle neuro-hormonal, [426-427](#), [427f](#), [431q](#)

Sistema respiratório, [344-354](#)

efeitos dos anestésicos gerais no, [500-501](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos nos, [166q](#)

efeitos dos leucotrienos no, [219](#)

fármacos, [723.e3](#)

fisiologia da respiração, [344-345](#)

Sistema Rho A/Rho quinase, [33](#), [35](#)

Sistemas de administração, [114-115](#)

Sistemas de administração de fármacos, [114-115](#)

Sistemas especiais de distribuição de drogas, [114-115](#)

Sistema urinário, fármacos para, [723.e4](#)

Sistema vascular, [265-284](#)

endotélio, [266-269](#), [266f](#)

endotelina, [268-269](#), [268t](#)

na angiogênese, [267](#)

estrutura, [265-266](#)

função, [265-266](#)

musículo liso, [267q](#)

papel do endotélio em controlar o, [270q](#)

relaxamento, [280](#)

tônus, [266-271](#)

Sitagliptina, [391](#), [723.e4](#)

S-metil-L-tiocitrulina, [242-243](#)

SNAREs, [64](#)

S-nitrosoacetilpenicilamina (SNAP), [240-241](#)

S-nitrosoglutationa (SNOG), [240](#), [242](#)

SOCs *See* [Canais de cálcio operados por armazenamento \(SOCs\)](#)

Sódio, absorção de, [358f](#)

Sódio (íons)

potencial de ação e, [55](#)

transporte, [64-65](#)

mecanismos de, [65f](#)

Solubilidade lipídica, de agentes anestésicos gerais, [498-499](#), [499f](#)

Solventes, [723.e7](#)

orgânicos, dependência, [599t](#)

Somatomedinas, [404](#)

Somatorrelina, [403](#)

Somatostatina, [384-385](#), [402-403](#), [403f](#), [419](#), [723.e4](#)

análogos, [686](#)

para a secreção de ácido gástrico, [368](#)

uso clínico, [529](#)

Somatotrofina, [403-405](#)

Somatótrofos, [402](#)

Sorefenibe, [688q](#)

Sotalol, [258](#), [723.e2](#)

ações/efeitos, [256-257](#)

estereosseletividade, [118](#)

mecanismo de ação, [256t](#)

uso clínico, [258q](#)

Speed See [Anfetaminas](#)

Splicing gênico, [224](#)

Sprays nasais, [111](#)

Staphylococci, [623](#), [627t](#)

resistência, [624](#)

Staphylococcus aureus, [617](#)

resistência, [623](#)

Staphylococcus aureus (MRSA) resistentes à metilina, [624](#)

Stents, [115](#)

Streptococcus spp., [627t](#)

Streptomyces, [634](#)

Strongyloides stercoralis, [671](#)

Subcutâneo, [335](#)

Subdérmico, [335](#), [337](#)

Substância cinzenta periaquedutal (PAG), [510-511](#)

Substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A), [218-219](#)

Substância gelatinosa, [509](#)

Substância P, [226](#), [509](#), [723.e1](#)

e síndrome carcinoide, [205-206](#)

modulação pós-sináptica, [149](#)

na facilitação central, [510](#)

nos vômitos, [372](#)

sistema respiratório, [344](#)

transmissão NANC, [149](#), [152t](#)

via nociceptiva, [513](#)

Subunidade regulatória 1B da proteína fosfatase, 1 *See* [DARPP-32](#)

Succinato ferroso, [310](#)

Succinil-CoA, [312](#)

Suco de toranja, [118](#)

Sucralfato, [723.e4](#)

efeitos adversos, [372](#)

proteção da mucosa gástrica, [372](#)

Sufentanila, [525](#)

Sugamadex, [169](#), [171q](#)

Suicídio, e antidepressivos, [586](#)

Sulconazol, [655-656](#)

Sulfadiazina, [626-627](#), [627q](#)

Sulfadoxina, [617](#), [664](#), [666q](#), [723.e7](#)

estrutura, [663f](#)

Sulfametoxazol, [626-627](#)

interferência na ação ou síntese de folato, [630q](#)

Sulfanilamida, [626-627](#)

Sulfapiridina, [326-327](#)

Sulfassalazina, [326-327](#), [626-627](#), [723.e3-723.e4](#)

uso clínico, [378](#), [627q](#)

Sulfatação, [222](#)

Sulfato de heparano, [295-296](#)

Sulfato de protamina, [298](#)

Sulfato ferroso, [310](#), [723.e3](#)

Sulfeto de hidrogênio (H₂S), [245](#), [245f](#), [267](#)

Sulfinpirazona, [331](#), [723.e3](#)

ações, [365](#)

interações medicamentosas, [324](#)

Sulfonamidas, [327](#), [626-629](#), [664](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [616](#)

descoberta, [2](#)

efeitos adversos, [629](#), [700-701](#)

estruturas, [629f](#)

farmacocinética, [629](#)

interações farmacológicas, [137](#)

interferência na ação ou síntese de folato, [629f](#), [630q](#)

ligação, [107](#)

mecanismo de ação, [627-629](#), [628t](#)

metabolismo, [139](#)

resistência, [624](#)

uso clínico, [627q](#)

malária, [662](#), [666q](#)

toxoplasmose, [669](#)

Sulfonas, [664](#)

Sulfonilureias, [388-389](#), [389t](#)

efeitos adversos, [389](#)

farmacocinética, [388](#)

interações medicamentosas, [389](#)

mecanismo de ação, [388](#)

na operação de canais, [23](#)

uso clínico, [389](#)

Sulindaco, [318t](#)

Sulpirida, [723.e6](#)

ação, [565](#)

características, [563t-564t](#)

Sumatriptano, [200](#), [473](#), [475q](#)

com controle da enxaqueca, [205t](#)

para a enxaqueca, [474](#)

vasoconstrição, [271](#)

Sunitinibe, [688](#)

Suor

como efeito dos agonistas muscarínicos, [162](#)

como efeito dos antagonistas muscarínicos, [164](#)

via de eliminação, [116](#)

(^o-tetra-hidrocanabinol (THC), [231](#), [232f](#), [557](#), [590t](#), [595](#)

Superfícies epiteliais, vias de administração, [110-112](#)

Superfusão em cascata, [91](#)

Superóxido dismutase (SOD), [485-486](#), [485f](#)

Supersensibilidade de desnervação, [8-9](#), [147-148](#)

Supressão da inibição induzida por despolarização (DSI), [235](#)

Supressão do apetite, [592](#)

Supressão do apetite, ação central, [399](#)

Suramina, [210](#), [667-668](#), [723.e7](#)

efeitos adversos, [668](#)

farmacocinética, [667-668](#)

Surfactantes, [353](#)

SUR *See* [Receptor da sulfonilureia \(SUR\)](#)

Survivina, [75](#)

Susbtâncias lipofílicas, [116](#)

Suvorexant, [544](#)

Suxametônio, [160-161](#), [169](#), [171q](#), [172](#), [723.e1](#)

características, [168t](#)

efeitos adversos, [170](#), [170f](#)

farmacocinética, [169](#)

sensibilidade, [138](#)

T

Tabaco

estilo de vida, [704t](#) *See also* [Nicotina](#) [Tabagismo](#)

Tabagismo, [604q](#)

abordagens farmacológicas, [607](#)

consumo anual, [604f](#)

efeitos do

efeitos periféricos, [605](#)

farmacológicos, [603-605](#)

nocivo, [606-607](#), [607q](#)

no sistema nervoso central, [604-605](#), [604f](#)

síndrome de abstinência, [601](#)

Tacalcitol, [341-342](#)

Tacrina, [489](#), [490t](#)

Tacrolimo, [328](#), [723.e3](#)

Tadalafila, [240](#), [437-438](#), [723.e5](#)

interações medicamentosas, [437](#)

Taenia saginata, [671](#)

Taenia solium, [671](#)

Tafenoquina, [662](#), [665](#)

farmacocinética, [665](#)

Talassemia, [310](#)

Talidomida, [689](#)

efeitos adversos, [697-698](#)

teratogenicidade, [697t](#), [699](#), [699t](#)

Tamanho de partícula, e absorção intestinal, [109](#)

Tamoxifeno, [286](#), [428-429](#), [686](#), [687q](#), [723.e5](#), [723.e8](#)

ação antiestrogênica, [429](#), [429q](#)

e CYP2D6, [141](#)

e dislipidemia, [288](#)

Tansulosina, [723.e1](#)

ação, [188t](#), [189](#)

uso clínico, [366](#), [432](#)

Tapsigargina, [53](#)

Taquicardia, [248](#)

agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, [349](#)

induzida por atropina, [164](#)

Taquicardia supraventricular (SVT), [248-249](#)

Taquicardia ventricular, [248-249](#)

Taquifilaxia, de fármacos, [17](#)

Tártaro emético, [672](#)

Taurina, uso no esporte, [706](#)

Taxa de filtração glomerular (GFR), [134](#)

Taxanas, [685-686](#), [723.e8](#)

TCF4, [560](#)

Tecido adiposo, [397](#)

Tecido, regeneração, [74](#)

Tecidos moles, necrose de, [300-301](#)

Técnica de grampeamento de voltagem, [45](#)

Técnica de gravação de *Patch clamp*, [27](#), [30f](#)

Técnica do duplo-cego, [97](#), [99q](#)

Tedatioxetina, [584](#)

Tegafur, [684](#)

Tegaserode, [201](#)

Teicoplanina, [632](#)

Telbivudina, [647](#)

Telcagepanto, [203](#)

Telitromicina, [635](#)

Telófase, [68](#)

Telomerase, [677-678](#)

Temazepam, [543q](#), [723.e6](#)

características, [539t](#)

uso clínico, [544](#)

Temocilina, [630](#)

Temoporfina, [689](#)

Temozolomida, [682](#)

“Tempestade autoimune”, [701](#)

“Tempestade de citocinas”, [228-229](#), [710](#)

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), [298](#)

Tempo protrombina (PT), [300](#)

Tênia, [671](#)

hidática, [672](#)

Tênia, [672](#)

Tenofovir, [647](#)

Tenoxicam, [318t](#)

Teofilina, [208q](#), [258](#), [590t](#), [591q](#), [593](#), [723.e1](#), [723.e3](#)

asma, [348](#), [350q](#)

efeitos, [594](#)

efeitos adversos, [349-350](#)

farmacocinética, [350](#)

mecanismo de ação, [349](#)

uso corrente, com quinolonas, [637](#)

Teoria celular, [1](#)

Teoria monoaminérgica da depressão, [570-571](#), [572q](#)

efeitos tróficos, [571-572](#)

evidências que sustentam, [571t](#)

mecanismos neuroendócrinos, [571](#)

neuroplasticidade, [571-572](#)

Terapia anti-hipertensiva, para a inibição da neurodegeneração, [491](#)

Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), [650-651](#)

Terapia de combinação com base na artemisinina (ACT), [661](#)

Terapia de estimulação cerebral, [585](#)

Terapia de reposição hormonal (HRT), [430](#)

Terapia eletroconvulsivante (ECT), [585](#)

Terapia gênica, [708](#), [711-714](#)

- administração, [711-713](#), [712t](#), [714q](#)
 - estratégia *ex vivo*, [712](#)
 - estratégia *in vivo*, [712](#)
- aplicações, [714-716](#), [715t](#)
 - abordagens de oligonucleotídeos, [716](#)
 - câncer, [714-715](#), [715q](#)
 - defeitos de gene-único, [715-716](#), [716f](#)
 - doença cardiovascular, [716](#)
 - doenças infecciosas, [716](#)
- controle da expressão genética, [713-714](#), [714q](#)
- definição, [709q](#)
- possibilidades de utilização, [709q](#)
- questões de segurança, [714](#), [715q](#)
- questões sociais, [714](#)
- vetores não virais, [713](#)
 - DNA plasmidial, [713](#)
 - lipossomos, [713](#)
 - microesferas, [713](#)
- vetores virais, [712-713](#)
 - adenovírus, [712](#)
 - retrovírus, [712](#), [713f](#)

Teratogenicidade, [697-698](#), [697t](#), [699f](#), [700q](#)

- mecanismo, [698](#)
- natureza dos efeitos farmacológicos, [698t](#)
- teratogênios humanos definitivos e prováveis, [699-700](#)
- testes para, [699](#)

toxicidade de fármacos anticâncer, [679](#)

Terazosina, [432](#)

Terbinafina, [656-657](#), [723.e7](#)

Terbutalina, [723.e3](#)

ação, [185t](#)

asma, [349](#), [349q](#)

Teriparatida, [446](#), [723.e5](#)

Terminações nervosas

efeitos da 5-hidroxitriptamina nas, [198](#)

nociceptivas, quimiossensibilidade, [512-515](#)

Terminações nervosas nociceptivas, quimiossensibilidade, [512-515](#)

Terminais nervosos

ação dos agonistas dos receptores adrenérgicos, [184](#)

efeitos dos receptores adrenérgicos, [179t](#)

Terminais pré-sinápticos, [148-149](#)

Teste de Ames, [696](#)

Teste de supressão de dexametasona, [414](#)

Testes farmacocinéticos, [720](#)

Testes farmacológicos, [720](#)

Testes genéticos

combinados (metabolismo e alvo), [141](#)

HLA, [140](#)

relacionados com alvo de fármacos, [141](#)

relacionados com metabolismo de fármacos, [140-141](#)

Testes genéticos de HLA, [140](#)

Testes neuropsicológicos, [537](#)

Testes toxicológicos preliminares, [720](#)

Testosterona, [426-427](#), [430-431](#), [723.e5](#)

administração, [111](#)

farmacocinética, [431](#)

secreção, [427](#)

síntese, [427f](#)

Tetrabenazina, [141](#), [496](#)

Tetracaína, [723.e6](#)

Tetraciclina(s), [632-634](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [636q](#)

efeitos adversos, [635](#)

espectro antibacteriano da, [633](#)

farmacocinética, [633](#)

interação medicamentosa, [372](#)

mecanismo de ação, [628t](#), [633](#)

partição na gordura/tecido, [108](#)

resistência, [623](#)

uso clínico, [633q](#)

Tetracosactida, [406](#)

Tetraetilamônio, [176](#)

Tetra-hidrobiopterina (H₄ B), [237](#)

Tetra-hidrocanabinol, estilo de vida, [703](#)

Tetra-hidrofolato (FH₄), [311](#), [616-617](#)

Tetra-hidrogestrinona (THG), [706](#)

Tetrodotoxina (TTX), [56-58](#), [535](#), [723.e6](#)

TGF *See* [Fator de crescimento transformador \(TGF\)](#)

TGF-β *See* [Fator de crescimento transformador \(TGF\)-β](#)

Tiabendazol, [672](#)

Tiagabina, [462](#), [555](#)

ação, [549](#)

ansiedade, [538](#)

propriedades, [551t](#)

Tiazidas, [723.e2](#), [723.e4](#)

uso no esporte, [705t](#)

Tiazolidinadionas, [390](#), [723.e4](#)

efeitos, [390](#)

efeitos adversos, [390](#)

farmacocinética, [390](#)

mecanismo de ação, [390](#)

receptores nucleares e, [44](#)

uso clínico, [390](#)

Tibolona, [430](#)

Ticarcilina, [630](#), [630q](#), [633q](#)

Ticlopidina, [303](#)

Tigeciclina, [632](#)

Timolol, [111](#)

TIMPS *See* [Inibidores teciduais das metaloproteinases \(TIMPS\)](#)

Tínea, [653](#)

Tinea capitis, [653](#)

Tinea corporis, [653](#)

Tinea cruris, [653](#)

Tinea pedis, [653](#)

Tinidazol, uso clínico

amebíase, [667](#), [667q](#)

giardíase, [669](#)

tricomoníase, [668-669](#)

Tinitrato de glicerila (GTN), [242](#), [723.e2](#)

administração, [110](#)

farmacocinética, [261-262](#)

uso clínico, [378](#)

Tioconazol, [655-656](#)

Tioguanina, [684](#), [723.e8](#)

Tiopental, [107-108](#), [498](#), [501-502](#), [502t](#), [503q](#), [507q](#), [723.e5](#)

Tioperamida, [213](#)

Tiopurinas, [140-141](#)

Tiopurina-S-metiltransferase (TPMT), [140-141](#)

Tioridazina, [723.e6](#)

Tiotepa, [682](#)

Tiotrópio, [723.e3](#)

para a doença pulmonar obstrutiva crônica, [350](#), [353](#)

Tioureílenos, [422](#)

efeitos adversos, [422](#)

farmacocinética, [422](#)

mecanismo de ação, [422](#)

Tiramina, [194](#), [584](#), [591](#), [723.e1](#)

ação, [193t](#), [195q](#)

interação farmacológica, [137](#)

Tireoide, [418-424](#), [422q](#)

ácinos, [418](#)

anormalidades, [421](#)

deficiência, [421](#)

fármacos usados em doenças da, [421-423](#), [423q](#)

uso clínico, [423q](#)

folículo, [418](#)

lúmen folículo, [418](#)

regulação da função da, [418-420](#)

Tireoidite de Hashimoto, [421](#)

Tirilazad, [487](#)

Tirofibana, [304](#)

Tiroglobulina, [418](#)

Tiroperoxidase, [418](#)

Tirosina, [516-517](#)

Tirosina hidroxilase, [178-180](#), [560](#)

Tirotóxicose *Ver* Hipertiroidismo

Tirotrofos, [402](#)

Tiroxina (T₄), [418](#), [420f](#), [723.e5](#)

ação, [421-423](#)

metabolismo, [420-421](#)

metabolismo ósseo e remodelação, [444](#)

transporte, [420-421](#)

Tizanidina, [557](#)

TLRs *See* [Receptores Toll-símile \(TLRs\)](#)

TNF *See* [Fator de necrose tumoral \(TNF\)](#)

TNFR *See* [Receptor do fator de necrose tumoral \(TNFR\)](#)

TNF- α *See* [Fator de necrose tumoral \(TNF\)- \$\alpha\$](#)

Tobramicina, [634](#)

Tocilizumabe, [330t](#)

Tofos, [330-331](#)

Tolazolina, [12](#)

Tolbutamida, [107](#), [388](#), [389t](#), [723.e4](#)

Tolcapone, [493](#)

Tolerabilidade, [720](#)

Tolerância, [601-603](#)

fármacos, [17-18](#)

mecanismos, [601-603](#)

Tolterodina, [163-164](#), [366](#), [723.e1](#)

Tolvaptana, [280](#), [408](#)

Tomografia computadorizada (CT), [487](#)

Tomografia por emissão de pósitrons (PET), [9](#)

Tonabersate, [556](#)

Topiramato, [555](#)

na gravidez, [557](#)

para a dependência de etanol, [610q](#)

propriedades, [551t](#)

teratogenicidade, 700

uso clínico

distúrbios bipolares, 586

doença de Parkinson, 495

Topoisomerase, 635-637, 637q

Topotecana, 686q

Torcetrapibe, 288

Toremifeno, 686

Torsade de pointes, 256-257

Tosse, 353

Toxicidade, 693-700

dano celular e morte celular, 693-695, 694q, 695f

interações covalentes, 694, 694q

interações não covalentes, 694, 694q

testes, 693

tipos, 693q

Toxicidade renal, 655

Toxina botulínica, 171, 171q, 465, 557, 723.e1

estilo de vida, 703, 704t

potência, 171

uso clínico, 171, 528

Toxina colérica, 33

Toxina *pertussis*, 33

Toxina tetânica, 465

Toxocara, 672

Toxoplasma gondii, 658, 669

Toxoplasmose, 669

TRAIL, 72

Tramadol, 522t, 526, 723.e6

Trandolapril, 723.e2

Tranilcipromina, [572](#), [574t-576t](#), [582-583](#), [584q](#), [723.e6](#)

Transportadores de carreador de soluto (SLC), [104](#)

Transcobalaminas, [312](#)

Transcrição genética, controle da, por receptores nucleares, [43](#)

Transferência de gene vascular, [716](#)

Transgenes, [714](#)

Transmissão colinérgica, [143](#), [155-176](#)
efeitos dos fármacos na, [161-176](#)
eventos elétricos, [160-161](#), [160f](#), [161q](#)
fármacos que estimulam a, [171-176](#)
fisiologia, [158-161](#), [159f](#)

Transmissão não adrenérgica, não colinérgica (NANC), [149](#), [152t](#)

Transmissão neuroquímica, passos básicos, [153](#), [153f](#)

Transmissão noradrenérgica, [177-196](#), [183q](#), [723.e1](#)
fármacos que afetam, [182-195](#), [185t](#), [193t](#)
fisiologia, [178-182](#)

Transmissão química, princípios gerais, [147-153](#)

Transmissores e moduladores, [467-481](#)

Transmissor rápido, [64](#)
liberação, [64f](#)

Transportador da dopamina (DAT), [151](#)

Transportador de membrana endocanabinoide (EMT), [234](#)

Transportador de monoamina extraneuronal (EMT), [181t](#), [182](#), [195](#)

Transportador de norepinefrina (NET), [181t](#), [182](#)
inibição, [195](#)

Transportador de serotonina (SERT), [197-198](#)

Transportadores, [23](#), [23f](#)
e barreira hematoencefálica, [452](#)

Transportadores ABC, [23](#)

Transportadores de ânions orgânicos (OATs), [104-106](#), [122](#), [122t](#)

Transportadores de cassete ligante de ATP (ABC), [104](#)

Transportadores de cátions orgânicos (OCTs), [104-106](#), [105f-106f](#), [122](#), [122t](#)

Transportadores de monoamina vesicular (VMAT), [180](#), [181t](#)

Transportadores de p-glicoproteína, [106](#), [674](#)

Transportadores de “resistência a múltiplos fármacos” (MDR), [23](#)

Transportadores membranares, [151-152](#)

Transportadores vesiculares, [151-152](#)

Transportador trocador de Na⁺-Ca²⁺ (NCX), [51f](#)

Transporte

- mediado por carregador, [104-106](#)
- neurotransmissores, [151](#)

Transporte de cloro, [65](#)

- mecanismo, [65f](#)

Transporte iônico epitelial, [64-66](#), [66q](#)

- mecanismos, [65f](#)

Transporte mediado por carreador, [104-106](#)

Transposons, [622](#), [622f](#)

Transtorno de ansiedade social, [536](#)

Transtorno de déficit de atenção, e dopamina, [468](#)

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (ADHD), [591-592](#)

Transtorno de estresse pós-traumático, [536](#)

Transtorno de pânico, [536](#)

Trasmissor lento, [64](#)

- liberação, [64f](#)

Trastuzumabe, [687](#), [688q](#), [710](#), [711t](#), [722](#), [723.e8](#)

- e HER2, [141](#)

Tratamento anti-IgE, [351](#)

Trato gastrointestinal, [367-379](#)

- absorção de medicamentos no, [109-110](#)
- controle hormonal, [367](#)

controle neuronal, [367](#)

efeitos da 5-hidroxitriptamina no, [197-198](#)

efeitos da histamina no, [213](#)

efeitos dos antagonistas muscarínicos no, [165](#), [166q](#)

efeitos dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais no, [321](#)

efeitos dos opioides no, [520](#)

histamina no, [212-213](#)

mucosa, fármacos protetores, [372](#)

toxicidade de fármacos anticâncer, [679](#)

Trazodona, [572](#), [574t-576t](#), [582](#), [583q](#), [723.e6](#)

Trematoda, [671](#)

Tremor, [349](#)

Treossulfano, [682](#)

Treponema spp., [627t](#)

Treponema pallidum, [631](#)

Tretinoína, [689](#)

Tríade de Virchow, [293](#)

Triamtereno, [364](#), [723.e4](#)

efeitos adversos, [364](#)

eliminação, [360](#)

farmacocinética, [364](#)

Triazolam, uso clínico, [540-541](#)

Tribavirina, [650](#), [723.e7](#)

Tribendimidina, [675](#)

Trichinella spiralis, [671-672](#)

Trichomonas vaginalis, [668-669](#)

Trichophyton spp., [653](#), [654t](#)

Trichuris trichiura, [671](#)

Tricomoníase, [668-669](#)

Trifluoperazina, [375](#)

Trifluoracetilcloreto, [701](#)

Triglicerídeos, [286](#)

Tri-hexifenidilo, [493](#)

Tri-hexifenidilo hidrocloreto, [723.e5](#)

Tri-iodotironina (T₃), [418](#), [420f](#)

ação, [421-423](#)

metabolismo, [420-421](#)

transporte, [420-421](#)

Trilostano, [410](#)

Trimetoprima, [620q](#), [626-627](#), [629-630](#), [669](#), [723.e7](#)

ações/efeitos, [616-617](#)

efeitos adversos, [630](#) *See also* [Cotrimoxazol](#)

estrutura, [629f](#)

farmacocinética, [629](#)

interações medicamentosas, [137](#)

interferência na ação ou síntese de folato, [629f](#), [630q](#)

mecanismo de ação, [629](#)

resistência, [624](#)

uso clínico, [627q](#)

malária, [662](#), [666q](#)

toxoplasmose, [669](#)

Trimetoprima-sulfametoxazol, [669](#)

Tripanossomíase, [667-668](#)

Tripanossomíase africana humana (HAT), [667](#)

Tripanossomíase americana, [667](#)

Triptanos, [205](#), [723.e1](#)

Triptofano, [197](#)

Triptofano hidroxilase, [197](#)

Triptorrelina, [686](#)

Trissilicato de magnésio, [371](#)

Troglitazona, [390](#)

Trombina, [30](#), [294-295](#)
inibidores diretos ativos orais, [299](#)
papel na coagulação, [294-295](#)

Trombo, [293](#)

Trombo arterial, [293](#)
formação, [294f](#)

Trombocitopenia, [701](#)

Trombocitopenia induzida por heparina (HIT), [298-299](#)

Trombofilia, [293](#)

Trombomodulina, [295-296](#)

Trombopoietina, [313-315](#)

Trombose, [286](#), [295q](#), [297-301](#)
definição, [293](#)
endotélio vascular na, [295-296](#)
fármacos, [723.e3](#)

Trombospondina, [70](#)

Trombo venoso, [293](#)

Tromboxano A₂, [217](#), [723.e1](#)
ação/efeitos, [217](#)
na inflamação, [218](#)

Tromboxanos, [214](#)

Tropicamida, [163-164](#), [723.e1](#)

Troponina C, [250](#)

Troponina, infarto do miocárdio, [255](#)

Tróspio, [366](#)

TRPA1, [513](#), [514t](#)

TRPM8, [513](#), [514t](#)

TRPV1, [513](#), [514t](#), [515q](#)

Trypanosoma brucei, [667](#)

Trypanosoma cruzi, 667

Trypanosoma spp., 658

Tuberculose, 638-639

Tubocurarina, 160, 160f, 167, 171q, 475, 723.e1

características, 168t

efeitos adversos, 168

liberação de histamina, 213

Tubulina, 331

Túbulo contorcido proximal, 357, 357f

Túbulo distal, 358, 359f

diuréticos com ação no, 362-363

Túbulo (renal), 355

alça de Henle, 357-358

coletores, 358-360

contorcido proximal, 357, 357f

distais, 358, 359f

multiplicador e trocador de contracorrente medular, 357-358

secreção, 122-123, 122t-123t

inibição, 123

Túbulos coletores, 358-360

Tumores, crescimento, invasão e metástase, 74

Tumores das células de Sertoli-Leydig, 338

U

Ubiquinona, 67

UGT1A1*28, 141

UK Prospective Diabetes Study, 386

“Úlcera de Chiclero”, 668

Úlcera péptica, 367

Uniporters, 104-105

Uridina difosfato (UDP), 617, 618f

Uridina monofosfato (UMP), [617](#), [618f](#)

Urina

alcalinização, [365](#)

alteração de fluxo da, [123](#)

eliminação, fármacos que alteram, [365](#)

pH

efeitos na eliminação, [124f](#)

fármacos que alteram, [365](#)

Urina na cama, [366](#)

Urodilatina, [361](#)

Urticária, [338](#)

como efeito dos opioides, [520](#)

fármacos para o tratamento da, [336t](#)

Uso abusivo de fármacos, [598-603](#), [723.e7](#) *See also* [Dependência de fármacos; fármacos específicos](#)

Uso-dependente, [56](#)

Útero, [435-436](#)

estimulantes, [435-436](#), [436q](#)

uso clínico, [436q](#)

fármacos que atuam no, [723.e5](#)

motilidade, [435](#)

relaxantes, [436](#)

V

Vacinação/vacinas

anti-helmínticos, [675](#)

contra HIV, [651](#)

efeitos adversos, [701](#)

Vacúolos alimentares, [621](#)

Vago, [143](#)

Vagusstoff, [143](#)

Valaciclovir, [114-115](#), [649q](#)

Valdecoxibe, [325](#)

efeitos adversos, [692-693](#)

Validade de apresentação, [95](#)

Validade de construção, [95](#)

Validade preditiva, [95](#)

Valproato, [452](#), [723.e6](#)

ação, [552](#)

efeitos adversos, [554](#)

na gravidez, [557](#)

propriedades, [550t](#)

teratogenicidade, [697t](#), [700](#)

uso clínico

distúrbios bipolares, [586](#)

doença de Parkinson, [495](#)

Valsartana, [274t](#), [276](#)

Vancomicina, [626](#), [632](#), [633q](#), [723.e7](#)

absorção, [110](#)

ações/efeitos, [617](#)

efeitos adversos, [632](#)

uso clínico, [624](#), [632](#)

Vandentanibe, [688](#)

Vardenafila, e disfunção erétil, [437](#)

Vareniclina, [165](#), [603q](#), [607](#)

Varfarina, [296f-297f](#), [299-300](#), [723.e3](#)

administração, [299-300](#)

antagonismo farmacocinético e, [17](#)

aspectos farmacocinéticos, [299-300](#)

efeitos adversos, [300-301](#)

efeitos do etanol no, [612](#)

e genotipagem de CYP2C9 + VKORC1, 141

eliminação/excreção, 122

estereosseletividade, 118

fatores que diminuem o efeito da, 300

fatores que potencializam, 300

interações medicamentosas, 137, 324

mecanismo de ação, 299

rifampicina e, 639

teratogenicidade, 697t, 700

testes farmacogenômicos, 139-140

variação, 133

Variação genética, na resposta farmacológica, 137-139

Variação individual, 133-142, 134q

doença, 136

etnia, 134

gravidez, 136

idade, 134-135

Varicela, 642-643, 649q

Varizes esofágicas, octreotida para, 402

Vasa recta, 355

Vasoconstrição, 268

5-hidroxitriptamina, 199t

alcaloides de *ergot*, 201-202

como efeito da adrenalina, 177

receptores de endotelina, 268-269

Vasodilatação

5-hidroxitriptamina, 198

bradicinina, 225

como efeito da adrenalina, 177

como efeito de anestésicos locais, 533

como efeito de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, [320](#)

óxido nítrico, [243-244](#)

receptores de endotelina, [268-269](#)

Vasopressina, [723.e4](#) *See also* [Hormônio antidiurético \(ADH\)](#)

Vasos sanguíneos, [145](#)

efeitos da 5-hidroxitriptamina nos, [198](#)

efeitos do sistema nervoso autônomo nos, [146t](#)

local, [677](#)

VDR, [341](#)

Vecurônio, [167](#), [171q](#), [723.e1](#)

características, [168t](#)

distribuição, [113](#)

efeitos da doença sobre o, [136](#)

eliminação, [122](#)

VEGF *See* [Fator de crescimento endotelial vascular \(VEGF\)](#)

Venlafaxina, [538](#), [572](#), [581](#), [582q](#), [723.e6](#)

características, [574t-576t](#)

uso clínico, [527](#), [586](#)

Verapamil, [258](#), [674](#), [723.e2](#)

ações/efeitos, [263](#)

como bloqueador da ligação receptor-resposta, [17](#)

efeitos adversos, [263](#)

mecanismo de ação, [256t](#)

uso clínico, [209](#), [259q](#)

vasodilatação, [272](#)

Veratridina, [58](#), [535](#)

Verme-da-guiné, [671-672](#)

Verrugas, [339](#)

tratamento farmacológico, [336t](#)

Vesamicol, [159](#), [170](#)

Via da L-arginina/óxido nítrico
condições clínicas da, [243-244](#)
inibição, [243q](#)

Via da retroalimentação negativa curta, [402](#)

Via de Embden-Meyerhof, [616](#)

Via dopaminérgica túbero-hipofisária, [402](#), [470](#), [472](#)

Via eferente autônoma, [144](#)

Via extrínseca, na apoptose, [72-73](#)

Via inibitória descendente, [510-511](#), [513f](#)

Via mesocortical, [469](#)

Via mesolímbica, [469](#), [560](#)

Via nigrostriatal, [469](#), [470f](#)

Vias alternativas, [80-81](#)

Vias de administração, [108-112](#), [108f](#) *Ver* Fármacos específicos; Vias específicas

Vias de recompensa, [600-601](#)

Vias de retroalimentação longas negativas, [402](#)

Vias dopaminérgicas no SNC, [469-470](#), [469f](#)

Vibrio, [627t](#)

Vidarabina, [620q](#)

“Viés de publicações”, [99](#)

Vigabatrina, [462](#), [555](#), [723.e6](#)
ação, [549](#)
propriedades, [551t](#)

Vilazodona, [572](#), [574t-576t](#)

Vildagliptina, [391](#), [723.e4](#)

Vinblastina, [685](#)

Vincristina, [685](#), [686q](#)

Vindesina, [685](#)

Vinflumina, [685](#)

Virchow, Rudolf, [1](#)

Vírião, [642](#), [643f](#)

Vírus, [644q](#)

como vetores genéticos de entrega, [712-713](#)

defesas do hospedeiro contra, [643-644](#)

DNA *See* [Vírus de DNA](#)

estrutura, [642](#), [643f](#), [643t](#)

evasão das defesas do hospedeiro, [644](#)

função e história de vida, [642-643](#)

interação hospedeiro-vírus, [643-644](#)

patogênico, [642](#)

RNA *See* [Vírus de RNA](#)

Vírus adeno-associado, [713](#)

Vírus de DNA, [642](#), [644q](#)

replicação, [642](#)

Vírus de RNA, [642](#), [644q](#)

replicação, [642](#)

Vírus sincicial respiratório, [650](#)

Vírus varicela-zóster, [642-643](#), [649q](#)

Vitamina B₁₂, [312](#), [313q](#)

administração, [312](#)

deficiência, [311](#)

mecanismo de ação, [312](#)

uso clínico, [312q](#)

Vitamina D, [723.e5](#)

análogos, [341-342](#)

no metabolismo e remodelação óssea, [441-443](#), [442f-443f](#)

homeostasia mineral óssea, [444q](#)

preparações, [446](#)

uso clínico, [446q](#)

Vitamina K, [296-297](#), [296f](#), [723.e3](#)

administração, [296-297](#)

antagonistas, [299](#)

e varfarina, [296f-297f](#)

farmacocinética, [296-297](#)

uso clínico, [297q](#)

Voltagem-dependência, [56](#)

Volume de distribuição (V_d), [113-114](#), [125](#)

Volume de ejeção ventricular, [250](#)

Volume diastólico final, [250](#)

Volume do acidente vascular cerebral, [250](#)

Volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV_1), [344](#), [346f](#)

Vômitos, [372-375](#)

como efeito dos opioides, [520](#)

controle, [373f](#)

mecanismo reflexo, [372-373](#), [374q](#)

Voriconazol, [655-656](#)

Vortioxetina, [577](#)

W

Wuchereria bancrofti, [671-672](#)

X

Xanomelina, [569](#)

Xantina oxidase, [118](#), [330](#)

Xenobióticos, [116](#)

Xenônio, [487](#), [498-499](#)

efeitos farmacológicos, [501q](#)

efeitos no sistema cardiovascular, [500](#)

efeitos no sistema respiratório, [501](#)

Y

Yersinia, 627t

Z

Zafirlucaste

ações/efeitos, 219

uso clínico, 350

Zaleplon, uso clínico, para a insônia, 544

Zanamivir, 649, 723.e7

Ziconotida, 528

Zidovudina, 645, 650q-651q, 723.e7

ações/efeitos, 114-115, 620

efeitos adversos, 647

Zigoto, 660

Zileutona, 219, 723.e3

Ziprasidona, 538, 563t-564t

Zoledronata, 444, 444f

Zollinger-Ellison, síndrome, 369

Zolmitriptan, 205t

Zolpidem, 543q

características, 539t

seletividade da subunidade do α -receptor GABA_A, 540t

uso clínico, 538

insônia, 544

Zona de gatilho quimiorreceptor (CTZ), 112-113, 372

Zona fasciculada, 408

Zona glomerulosa, 408

Zona reticular, 408

Zonisamida, 556

propriedades, 551t

Zonula occludens, 358

Zopiclona, [723.e6](#)

insônia, [544](#)

Zotepina, [562q](#)

Zumbido, [693](#)