

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

Campus de Araçatuba – Faculdade de Odontologia

Departamento de Ciências Básicas

FARMACOLOGIA



Leonardo Portilha Gomes da Costa

2010

SÚMARIO

1. CONCEITOS BÁSICOS.....	3
2. FARMACOCINÉTICA.....	7
3. FARMACODINÂMICA.....	20
4. FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO.....	23
5. ANESTÉSICOS LOCAIS.....	37
6. ANESTÉSICOS GERAIS.....	?
7. ANSIOLÍTICOS.....	44
8. ANTIDEPRESSIVOS.....	58
9. PRESCRIÇÃO MEDICAMENTOSA.....	67
10. FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS.....	68
11. FÁRMACOS ANTIVIRAIS.....	73
12. INFLAMAÇÃO.....	79
13. ANTIINFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAIIS (AINES).....	87
14. ANTIINFLAMATÓRIO ESTEROIDAIIS.....	92
15. FÁRMACOS IMUNOSSUPRESORES.....	?
16. NEUROBIOLOGIA DA DOR.....	99
17. ANALGÉSICO DE AÇÃO CENTRAL.....	106
18. HEMOSTÁSIA.....	114
19. ANTIBIÓTICOS.....	132
20. QUESTÕES DE FARMACOLOGIA.....	152

1. Farmacologia: Conceitos Básicos

Estudo dos fármacos

Fonte, solubilidade, absorção, destino no organismo, mecanismo de ação, efeito, reação adversa (RAM).

Fármaco (pharmakon = remédio)

Estrutura química conhecida. Propriedade de modificar uma função fisiológica já existente. Não cria função.

Medicamento (medicamentum = remédio)

Fármaco com propriedades benéficas, comprovadas cientificamente. Todo medicamento é um fármaco, mas nem todo fármaco é um medicamento.

Droga (drug = remédio, medicamento, droga)

Substância que modifica a função fisiológica com ou sem intenção benéfica.

Remédio (re = novamente; medior = curar)

Substância animal, vegetal, mineral ou sintética; procedimento (ginástica, massagem, acupuntura, banhos); fé ou crença; influência: usados com intenção benéfica.

Placebo (placeo = agradar)

Tudo o que é feito com intenção benéfica para aliviar o sofrimento: fármaco/medicamento/droga/remédio (em concentração pequena ou mesmo na sua ausência), a figura do médico (feiticeiro).

Nocebo: efeito placebo negativo. O "medicamento" piora a saúde.

Analgésico: é um termo coletivo para designar qualquer membro do diversificado grupo de drogas usadas para aliviar a dor. As drogas analgésicas incluem os anti-inflamatórios não-esteróides (AINES), tais como os salicilatos, drogas narcóticas como a morfina e drogas sintéticas com propriedades narcóticas, como o tramadol e o demerol.

Divisões da farmacologia

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação. O que o medicamento faz com o organismo

Farmacocinética:

Destino do fármaco. O que o organismo faz com o medicamento.

Farmacologia pré-clínica

Eficácia e RAM do fármaco nos animais (mamíferos).

Farmacologia clínica:

Eficácia e RAM do fármaco no homem (voluntário sadio; voluntário doente).

Farmacognosia (gnósis = conhecimento):

Estudo das substâncias ativas animais, vegetais e minerais no estado natural e suas fontes.



Farmacoterapia (assistência farmacêutica):

Orientação do uso racional de medicamentos.

Fitoterapia

Uso de fármacos vegetais (plantas medicinais).

Farmacotécnica

Arte do preparo e conservação do medicamento em formas farmacêuticas.

Farmacoepidemiologia

Estudo das RAM, do risco/benefício e custo dos medicamentos numa população.

Farmacovigilância

Detecção de RAM, validade, concentração, apresentação, eficácia farmacológica, industrialização, comercialização, custo, controle de qualidade de medicamentos já aprovados e licenciados pelo Ministério da Saúde.

Farmacocinética

É o **estudo da velocidade** com que os **fármacos** atingem o **sítio de ação** e são **eliminados** do organismo, bem como dos diferentes **fatores** que influenciam na **quantidade** de fármaco a atingir o seu sítio. Basicamente, estuda os processos metabólicos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação das drogas.

Absorção

É a **passagem do fármaco do local** em que foi **administrado** para a **circulação sistêmica**. Constitui-se do transporte da substância através das membranas biológicas. Tratando-se da via de administração **intravenosa**, **não** se deve **considerar** a absorção, uma vez que, neste caso, o fármaco é administrado diretamente na corrente sanguínea.

Alguns fatores **influenciam** a absorção, tais como: **características físico-químicas da droga**, **veículo utilizado** na formulação, **perfusão sanguínea** no local de absorção, **área de absorção** à qual o fármaco é exposto, **via de administração**, **forma farmacêutica**, entre outros.

As principais **vias de administração** de fármacos são: via **oral** (a mais usada), via **intravenosa**, via **intramuscular**, via **subcutânea**, via **retal**. Cada uma dessas vias possui características próprias, que influenciam na absorção.

Após a absorção do fármaco, **uma fração** deste geralmente se **liga a proteínas plasmáticas** (principalmente a albumina) ou proteínas de tecidos, formando um complexo reversível.

A **outra fração** circula **livremente** pelo fluido biológico. É importante frisar que apenas a porção livre, dissolvida no plasma, **é farmacologicamente ativa**. O **complexo proteína-fármaco atua como um reservatório** do fármaco no sangue. Esta relação droga ligada/ droga livre é definida por um equilíbrio. A ligação protéica geralmente é inespecífica, variando de acordo com a afinidade do fármaco pela proteína. Desse fato é que se explica o deslocamento de um fármaco por outro de maior afinidade pela proteína.

Biodisponibilidade

Indica a **quantidade de drogas** que atinge seu **local de ação** ou um fluido biológico de onde tem acesso ao local de ação. É uma fração da droga que chega à circulação sistêmica.

Bioequivalência

É a equivalência farmacêutica entre dois produtos, ou seja, dois produtos são bioequivalentes quando possuem os **mesmos princípios ativos, dose e via de administração**, e apresentam estatisticamente a mesma **potência**.

Distribuição

É a **passagem** de um **fármaco** da **corrente sanguínea** para os **tecidos**. A distribuição é **afetada por fatores fisiológicos** e pelas **propriedades físico-químicas da substância**. Os fármacos pouco lipossolúveis, por exemplo, possuem baixa capacidade de permear membranas biológicas, sofrendo assim restrições em sua distribuição. Já as substâncias muito lipossolúveis podem se acumular em regiões de tecido adiposo, prolongando a permanência do fármaco no organismo. Além disso, a ligação às proteínas plasmáticas pode alterar a distribuição do fármaco, pois pode limitar o acesso a locais de ação intracelular.

Biotransformação ou metabolismo

É a **transformação** do **fármaco** em **outra(s) substância(s)**, por meio de alterações químicas, geralmente sob ação de enzimas inespecíficas. A biotransformação **ocorre** principalmente no **fígado**, nos **rins**, nos **pulmões** e no **tecido nervoso**.

Entre os **fatores** que podem **influenciar** o metabolismo dos fármacos estão as **características da espécie animal**, a **idade**, a **raça** e **fatores genéticos**, além da **indução e da inibição enzimáticas**.

Indução enzimática

É uma **elevação dos níveis de enzimas** (como o complexo Citocromo P450) **ou da velocidade dos processos enzimáticos**, resultantes em um **metabolismo acelerado do fármaco**.

Alguns fármacos têm a capacidade de aumentar a produção de enzimas ou de aumentar a velocidade de reação das enzimas. Como exemplo, podemos citar o Fenobarbital, um potente indutor que acelera o metabolismo de outros fármacos quanto estes são administrados concomitantemente.

Inibição enzimática

Caracteriza-se por uma **queda na velocidade de biotransformação**, resultando em **efeitos farmacológicos prolongados** e maior incidência de **efeitos tóxicos** do fármaco. Esta inibição em geral é competitiva. Pode ocorrer, por exemplo, entre duas ou mais drogas competindo pelo sítio ativo de uma mesma enzima.

Metabólito

É o **produto da reação de biotransformação** de um fármaco. Os metabólitos possuem propriedades diferentes das drogas originais. Geralmente, apresentam atividade farmacológica reduzida e são compostos mais hidrofílicos, portanto, mais facilmente eliminados. Em alguns casos, podem apresentar alta atividade biológica ou propriedades tóxicas.

Excreção ou eliminação

É a **retirada do fármaco** do **organismo**, seja na forma inalterada ou na de metabólitos ativos e/ou inativos. A eliminação ocorre por diferentes vias e varia conforme as características físico-químicas da substância a ser excretada.

Meia-vida

A meia-vida ($T_{1/2}$) é o tempo necessário para que a concentração plasmática de determinado fármaco seja reduzida pela metade. Supondo então que a concentração plasmática atingida por certo fármaco seja de 100 mcg/mL e que sejam necessários 45 minutos para que esta concentração chegue a 50 mcg/mL, a sua meia-vida é de 45 minutos.

Efeito de primeira passagem (EPP ou FPE)

É o efeito que ocorre quando há biotransformação do fármaco antes que este atinja o local de ação. Pode ocorrer na parede do intestino, no sangue mesentérico e, principalmente, no fígado.

Steady state ou estado de equilíbrio estável

É o ponto em que a taxa de eliminação do fármaco é igual à taxa de biodisponibilidade, ou seja, é quando o fármaco encontra-se em concentração constante no sangue.

Clearance ou depuração

É a medida da capacidade do organismo em eliminar um fármaco. Esta medida é dada pela soma da capacidade de biotransformação de todos os órgãos metabolizados. Assim, se um fármaco é biotransformado nos rins, fígado e pulmões, o clearance total é a soma da capacidade metabolizadora de cada um desses órgãos, isto é, é a soma do clearance hepático com o clearance renal com o clearance pulmonar.

Terapia de dose única

Nesta, a administração da dose seguinte se dá quando toda a dose anterior é eliminada. Ou seja, o intervalo entre as doses deve ser um tempo suficiente para que o organismo elimine totalmente a dose anterior (em geral, um tempo maior que 10 meias-vidas). Dessa forma, não há acúmulo de fármaco na circulação.

Terapia de dose múltipla

Neste caso, ao contrário daquilo que ocorre em doses únicas, o intervalo entre doses é menor do que aquele necessário para a eliminação da dose anterior. Por isso, ocorre acúmulo da droga no sangue, até que se atinja o equilíbrio (steady state).

Dose de ataque ou inicial

É a dose de determinado fármaco que deve ser administrada no início do tratamento, com o objetivo de atingir rapidamente a concentração efetiva (concentração-alvo).

Dose de manutenção

É a dose necessária para que se mantenha uma concentração plasmática efetiva. Utilizada na terapia de dose múltipla, para que se mantenha a concentração no estado de equilíbrio estável (steady state).

Pico de concentração plasmática

É a concentração plasmática máxima atingida pelo fármaco após a administração oral.

Curva de concentração plasmática

É o gráfico em que se relaciona a **concentração plasmática** do fármaco **versus** o **tempo decorrido após a administração**.

A área sob a curva ou extensão da absorção é um parâmetro farmacocinético utilizado para determinar a quantidade de droga após a administração de uma única dose.

Compartimento central

É a soma do volume plasmático com o líquido extracelular dos tecidos altamente perfundidos (como pulmões, coração, fígado), onde a concentração da droga é difundida instantaneamente.

Compartimento periférico

Formado por tecidos de menor perfusão, este compartimento precisa de mais tempo para que seja atingido um equilíbrio de concentração. São tecidos como os músculos, a pele, tecido gorduroso, entre outros.

2. Farmacocinética

O que é farmacologia?

É o **estudo de substâncias** que interagem com sistemas vivos por meio de processos químicos, **ligando-se a moléculas reguladoras** e ativando ou inibindo processos fisiológicos.

O medicamento deve entrar no organismo, fazer o seu efeito e sair do organismo.

Farmacocinética

O que o organismo faz com o medicamento.

Farmacodinâmica

O que o medicamento faz com o organismo.

Farmacoterapia

Uso e prescrição de medicamentos para pacientes.

Farmacocinética

O medicamento é inicialmente **administrado**, sofre **absorção** e cai na **corrente sanguínea**. O fármaco é **distribuído** então para todas as partes do organismo, chegando rapidamente nos tecidos mais vascularizados, mas indo para todos os compartimentos orgânicos, inclusive o **local da atuação**. No local de ação existem receptores que se ligam no medicamento **ativando-o**, fazendo com que o fármaco **atue somente no local desejado**.

Ao mesmo tempo em que esse medicamento é distribuído pelo corpo, ele também passa pelo **fígado** e pelo **rim** órgão responsável pela **metabolização** e pela **excreção** do medicamento, diminuindo aos poucos a concentração do mesmo no organismo.

O efeito farmacológico pode ser tóxico ou não tóxico.

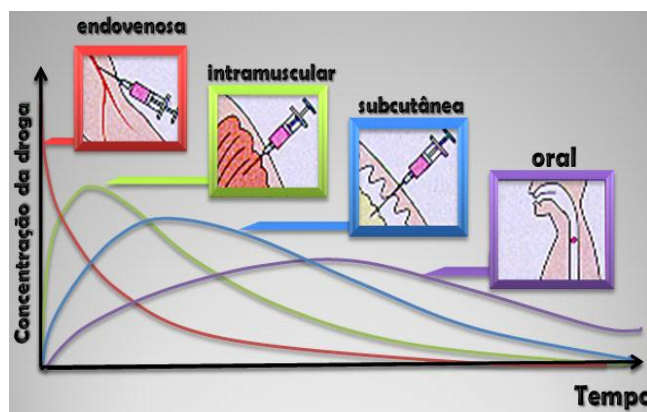
Vias de administração

- **Enteral:** oral; sublingual ou retal. Na sublingual, é um local onde há muita saliva e o comprimido é rapidamente solubilizado.
- **Parental:** intravascular; subcutânea; intramuscular; intra-óssea; intraperitoneal; intracerebral. Todos aplicados com injeções e não participam do trato gastrointestinal.
- **Tópica:** pele, mucosa e olhos (adesivos transdérmicos, etc).
- **Inalação:** absorção pulmonar.

Biodisponibilidade

Quantidade de drogas que atinge o local de ação ou líquido biológico (a partir do qual o medicamento tem acesso ao local de ação).

A biodisponibilidade **depende da via de administração** (local anatômico, fatores fisiológicos, patológicos). Variando a via de administração, altera a absorção, distribuição, metabolização e excreção do medicamento.



A via oral é muito utilizada mesmo atingindo a menor concentração no sangue, pois o paciente pode se automedicar e é mais barato.

A distribuição do medicamento é feita através do sistema cardiovascular, alguns medicamentos administrados pela via oral são absorvidos no intestino, indo para o fígado podendo ser metabolizados. **A metabolização reduz a lipossolubilidade** (capacidade de se movimentar pelos tecidos) **e inativa os medicamentos**. A excreção feita principalmente pela via renal, mas também acontecem na forma fecal, expiração e líquidos corporais (suor, leite).

Portanto, o medicamento cai na circulação e esse tempo varia de acordo com a via de administração. **A via enteral cai na circulação através do trato gastrointestinal**. A forma **sublingual** possuía a vantagem de **não passar pelo fígado**.

A via parental é administrada fora do trato gastrointestinal, por exemplo, injeções, esse tipo de administração é colocada no local específico, e a via subcutânea é mais importante.

A via parental, principalmente a **endovenosa é utilizada em casos de emergência** (choque anafilático, cardiogênico), pois é a que possui resultado mais imediato.

A via mais utilizada na odontologia é a via-oral (enteral), pois é a mais comum além do fato do paciente poder se automedicar.

A administração de um **anestésico local** é pela via parental **próximos aos nervos locais**, lembrando que deve se tomar cuidado com os vasos sanguíneos da região. A dixiciclina, um derivado da ciclina, é um gel que se administra diretamente na mucosa, podendo substituir os anestésicos locais, ou seja, substituídos por uma via tópica.

A anestesia pode dar também pela **absorção pulmonar ou inalação**, utilizando a administração de um **anestésico geral gasoso como o óxido nitroso**. Essa forma de anestésico é muito utilizada em crianças, **é rapidamente absorvido e rapidamente excretado**. Porém, dependendo da sensibilidade do paciente, pode causar efeitos tóxicos. Portanto, no momento da administração, o paciente deve estar em observação em relação a sua pressão arterial. E é importante lembrar que seu efeito não é tão local como os outros.

Via oral

Vantagens

É a via mais utilizada, **muito segura**. No caso de ocorrer uma posologia maior que a necessária, **pode-se induzir vômitos**, pois sua **absorção é lenta**. **É econômica**, pois seu processo de fabricação é menos rigoroso. **É mais conveniente**, pois o paciente aceita melhor o medicamento, podendo-se **auto-medicar sem** nenhuma sensação de **dor**.

Desvantagens

Todo o tratamento **depende do paciente**, essa via só pode ser administrada em pacientes conscientes, **pode causar náuseas e vômitos** e nesse caso, o medicamento nem será absorvido. **A absorção pode ser deficiente**, devido as características do medicamento. Por exemplo, alguns medicamentos não podem ser administrados com o leite, pois não ocorre a absorção ou ainda algumas enzimas podem atuar nele, ou seja, no trato gastrointestinal algumas enzimas ou substâncias podem interferir no medicamento, alterando a sua absorção, portanto, é necessário que o medicamento seja administrado com água e uma hora antes ou depois das refeições.

A presença de microrganismo com água e uma hora antes ou depois das refeições. A presença de **microrganismo no trato** também **pode alterar a absorção** do medicamento. E ele **pode também ser destruídos por enzimas**, pelo suco gástrico ou ainda **pode ser metabolizado antes de dar o seu efeito**.

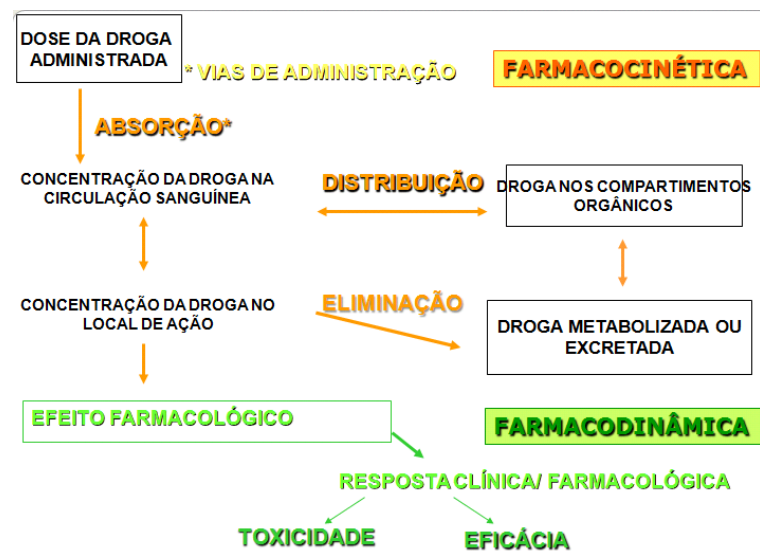
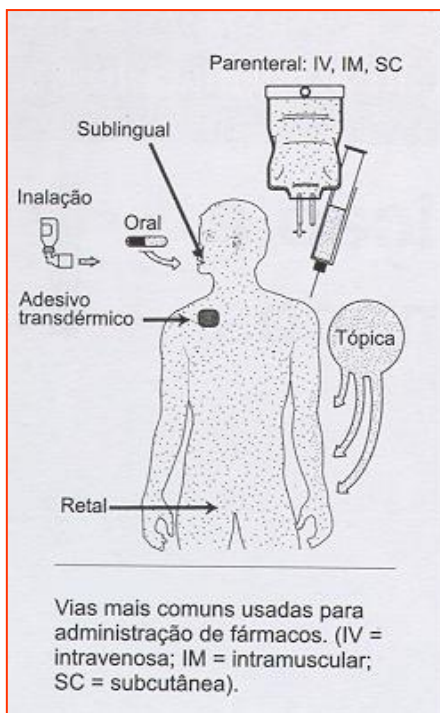
Via endovenosa

Vantagens

É uma via essencial para alguns fármacos, **possui doses mais exatas**, ou seja, todo o conjunto da seringa vai diretamente para as veias, é de **uso emergencial** e é uma via **obrigatória para pacientes inconscientes**.

Desvantagens

É inadequada para soluções oleosas e insolúveis podendo interferir o conteúdo do plasma. A assepsia, a limpeza com álcool pode interferir na eficiência do medicamento. É uma via associada a **dor**, tendo uma **dificuldade para ser auto-medicado**. **É de alto custo**. Possui **maior risco para efeitos adversos** e **dificuldade da reversão do efeito** no caso de injeção acidental é maior.



Resumindo:

Vias	Oral	Via endovenosa
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> - É mais conveniente (o paciente aceita melhor o medicamento) - Muito segura - Facilidade de reverter o efeito - É econômica - Automedicação - Sem dor 	<ul style="list-style-type: none"> - Doses mais exatas - Alta biodisponibilidade - Uso emergencial - Pode se administrar em pacientes inconscientes
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Depende do paciente (só é possível administrar em pacientes conscientes) - Pode causar náuseas e vômitos - Absorção pode ser deficiente - Baixa biodisponibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Via associada a dor - Dificuldade de se automedicar - Alto custo - Maior risco p/ efeito adverso - Dificuldade da reversão do efeito

Absorção

É a passagem do fármaco do local de administração para a circulação sanguínea. Todos os tipos de via de administração, com exceção a via intravascular, dependente da absorção. E essa absorção varia com uma série de fatores:

- Local que foi administrado
- Propriedades físico-química do medicamento, etc.

A velocidade que o medicamento cai na circulação varia de acordo com a vascularização do local onde foi administrado.

A molécula do medicamento até chegar na circulação atravessa as células pela suas membranas. Ela pode atravessar por difusão passiva, facilitada (por meio de uma proteína – transporte passivo ou ativo) ou endocitose e exocitose (no caso de moléculas maiores).

Difusão passiva

Ocorre devido à diferença de concentração, migrando do local mais concentrado para o menos. É um processo que não depende de um carreador.

- Aquosa: quando a molécula passa pelos poros aquáticos, presentes em membranas dos grandes compartimentos aquosos corporais, como no revestimento dos capilares, com exceção dos capilares cerebrais.

- Lipídica: mecanismo pelo qual a maioria dos fármacos tem acesso ao organismo. Os fármacos para atravessar por esse mecanismo devem ser lipossolúveis e não podem estar ionizados. Por exemplo, um ácido fraco em um pH baixo (pH gástrico) fica na forma não ionizável, portanto em estado lipossolúvel. No caso de uma base fraca, o medicamento é mais bem absorvido no pH alto.

Portanto, o fato do fármaco estar ou não ionizado varia a absorção.

Por exemplo, um tecido inflamado, a quantidade de pH é baixa. Um antiinflamatório que é base fraca, não consegue ficar na forma não ionizados, por isso dificulta a absorção do antiinflamatório, como a aspirina. No caso de um anestésico local, ocorre a mesma coisa, é também uma base fraca e graças aos sistemas tampões, o anestésico fica na sua forma não ionizável, contudo, em um processo inflamatório, o pH é baixo, deixando o anestésico na sua forma ionizada, e assim, não consegue ser absorvido.

Difusão facilitada

Depende de uma proteína carreadora. E acontece com moléculas grandes, como peptídeos, aminoácidos e glicose, e moléculas insolúveis em lipídeos. Esse processo pode saturar ou ser inibido; algumas drogas ou determinadas substâncias podem inibir ou interferir no sítio de ligação do carreador. E esse transporte pode ser feito contra ou a favor do gradiente, tendo ou não gasto de energia.

Endocitose e exocitose

As moléculas de alto peso molecular atravessam por esse processo. Elas se aproximam da membrana plasmática e por endocitose elas entram e por exocitose elas saem.

Fatores que alteram e determinam a velocidade de absorção:

- **Fatores físico-químico:** pKa do fármaco (estar ou não ionizado) e o pH local
- **Solubilidade dos fármacos:** solução aquosa X solução oleosa
- **Velocidade de dissolução:** fármacos na forma sólida demoram mais para serem absorvidos
- **Concentração do fármaco:** altas ou baixas concentrações.
- **Fluxo sanguíneo local:** massagem, calor x vasoconstritores.
- **Área de superfície absorviva:** grandes áreas de absorção como a mucosa intestinal

Distribuição de drogas

Distribuição é a passagem ou translocação das drogas do sangue para outros fluidos ou tecidos.

Quem determina o movimento e a direção do fármaco é o gradiente de concentração. Sendo a principal forma de transporte a difusão lipídica.

A droga possui efeitos farmacológicos somente no tecido necessário, mesmo tendo se distribuído para todas as células do corpo. O tecido que necessita do efeito farmacológico possui receptores para a droga.

A distribuição do fármaco depende de fatores:

- Fisiológicos: depende da característica do tecido.
- Propriedades físico-químicas do fármaco.

Sistema cardiovascular: é nas redes de capilares onde ocorrem as trocas gasosas e também a troca do fármaco (do lado mais concentrado para o menos concentrado)

Débito cardíaco e fluxo sanguíneo regional

O coração, o fígado, os rins, os pulmões e o cérebro são os locais que recebem grande quantidade de fármaco nos primeiros minutos após a sua absorção.

Os músculos, a maioria das vísceras, pele e tecido adiposo recebem o fármaco mais lentamente, podendo demorar minutos ou até horas para atingir o equilíbrio. Essa diferença ocorre devido ao fato que o primeiro grupo são os locais perfundidos em grande quantidade de capilares, a circulação é maior.

Vai chegar a um momento em que a concentração do medicamento é maior no tecido do que na corrente sanguínea, ocorre então a redistribuição, onde os fármacos voltam para a corrente sanguínea e são redistribuídos para os tecidos de novo.

As drogas atravessam os capilares pelos seguintes mecanismos:

- difusão simples
- transporte ativo
- poros de canais
- pinocitose/endocitose e exocitose.

Absorção: local da administração → corrente sanguínea (circulação)

Distribuição: circulação → tecidos

Os capilares podem alterar dependendo do seu local, e essa variação muda a capacidade do fármaco atingir os tecidos. Por exemplo, o endotélio vascular possui junções GAP que permitem a passagem de pequenas moléculas, mas dependendo da região, o endotélio pode ter mais ou menos junções.

No SNC e na placenta não existem essas junções GAP nos capilares, portanto, as moléculas só atravessam se forem altamente lipossolúveis.

Já no fígado, essas junções GAP estão aumentadas (grandes fenestrações), facilitando o acesso de todos ou pelo menos da maioria dos fármacos, pois ou eles passam pelas junções ou permeam as células

Essas fenestrações variam de um tecido para o outro. Nos capilares dos músculos cardíacos, como não existem essas fenestrações, a passagem de substâncias hidrossolúveis ocorre pela atividade transcitótica.

O SNC além de possuir baixa atividade transcitótica, possui uma barreira hematoencefálica, isso ocorre para proteger o SNC de qualquer microrganismo ou substâncias prejudicial.

Alguns fatores que determinam a taxa de difusão dos fármacos nos tecidos podem alterar o padrão de distribuição dependente do fluxo sanguíneo:

- **Permeabilidade das membranas**
- **Lipossolubilidade dos fármacos**
- **pH**
- **Ligação a proteínas plasmática**
- **Biotransformação (metabolização) do fármaco livre**
- **Secreção tubular renal**
- **Filtração glomerular**

Permeabilidade das membranas

Membranas altamente permeáveis favorecem a distribuição para o compartimento intersticial, como por exemplo, a membrana das células endoteliais dos capilares, exceto no cérebro.

Lipossolubilidade dos fármacos

Fármacos com baixa lipossolubilidade são menos distribuídos para os compartimentos e para seus locais de ação.

Ligação a proteína plasmática

Reduz o acesso dos fármacos a seus locais de ação.

Essa ligação do fármaco a proteínas plasmáticas é na maioria das vezes reversível, contudo, pode ocorrer deles se ligarem pela ligação covalente, nesse caso, o fármaco só é liberado do organismo quando a própria proteína for excretada, pois essa ligação é irreversível.

A quantidade de ligação às proteínas plasmáticas varia de acordo com a concentração do fármaco, da afinidade da proteína com o medicamento e com o número de locais de ligação.

A ligação da proteína plasmática limita a concentração nos tecidos e no seu local de ação, uma vez que apenas o fármaco livre está em equilíbrio através das membranas terem a concentração do fármaco livre no plasma.

Secreção tubular renal

Reduz a concentração do fármaco livre no plasma causando a dissociação da ligação entre o fármaco e a proteína plasmática.

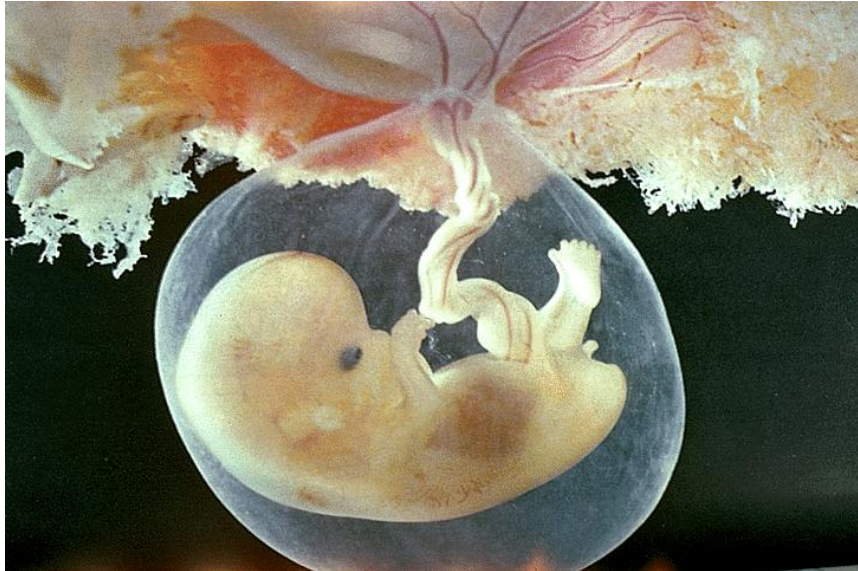
Filtração glomerular

Não altera rapidamente a concentração do fármaco livre, mas aos poucos vai diminuindo, portanto, a dissociação F-PP é muito lenta.

A molécula que está ligada a proteína plasmática não consegue ser filtrada, mas pode ser secretada.

Transferência placentária

Fármacos lipossolúveis e não ionizado atravessam a placenta por difusão simples e entram no sangue fetal a partir da circulação da mãe. Portanto, o feto fica exposto a praticamente todos os medicamentos utilizados pela mãe, pois os vasos maternos terminam no trofoblasto (barreira placentária), o medicamento vem por esses vasos chegando até o trofoblasto e indo para o feto.



Inicialmente achava-se que a barreira placentária impedia a passagem dos fármacos, mas estudos com base na Talidomida (fármaco contra enjôos) provaram que gestantes que usavam o medicamento tiveram suas crianças com faltas de membros de alguma outra anormalidade. Por isso deve evitar ao máximo possível a prescrição de medicamentos para gestantes.

A tetraciclina e seus derivados jamais deve ser prescrito durante a gestação pois inibe o crescimento ósseo, reduz o número de membros ou dedos e causa pigmentação nos dentes.

A diazepam causa fenda palatina, depressão respiratória se prescrita no primeiro período da gravidez.

Analgésicos opióides causam depressão respiratória e morte neonatal, principalmente, no período pré-parto. Anestésicos locais podem causar bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) e depressão respiratória.

Categoria de risco para a utilização de drogas na gravidez.

A – sem risco para a utilização no 1º trimestre da gravidez. Ex.: fluoreto de sódio.

B – drogas utilizadas, mas possui possibilidade do aparecimento de algum efeito adverso.

C – a partir da observação de efeitos adversos sobre o feto em animais. Obs.: não foram realizados estudos em seres humanos. Ex.: bupivacaína, mepivacaína, tiopental, adrenalina.

D – evidências positivas de risco no feto. Ex.: aspirina, midazolam, hidrocortizona.

X – anormalidades fetais. Ex.: estradiol, termazepam, varfarina.

Secreção salivar

Os medicamentos têm acesso ao meio oral a partir:

- difusão passiva de células alveolares e ductais das glândulas salivares.
- difusão passiva através do epitélio oral.
- fluxo de massa de líquidos a partir do sulco gengival.



A administração da droga na saliva possui dois aspectos farmacológicos importantes:

1º. A administração sistêmica de drogas que chegam ao meio oral, pode afetar microrganismo e tecidos bucais prejudicando, contudo, drogas desenvolvidas para um determinado efeito local, como a prevenção da cárie, pode ser administrada pela via sistêmica, para atingir uma concentração terapêutica na saliva evitando, assim, a necessidade de repetidas aplicações orais.

2º. As determinações de drogas na saliva podem proporcionar uma medida não-invasiva da concentração plasmática livre das drogas.

Tecidos reservatórios

Compartimentos orgânicos nos quais o fármaco se acumula.

A molécula se liga ao tecido, e não consegue se desligar facilmente. Por exemplo, o tecido adiposo, quando o fármaco chega até ele, como possui baixa vascularização, sai com dificuldade.

Esse acúmulo ocorre devido os gradientes de pH (estados de ionização), ligação a componentes intracelulares e a distribuição nos lipídeos.

Os tecidos reservatórios fazem a manutenção de concentrações variáveis do fármaco no plasma e no seu local de ação; alteram a distribuição do medicamento uma vez que tende a acumular-se no tecido; faz com que necessite de quantidade iniciais maiores do medicamento para proporcionar uma concentração terapêutica eficaz no tecido alvo e o efeito farmacológico pode aumentar.

O tecido adiposo é um tecido reservatório estável, possui pouca vascularização, as moléculas chegam lentamente, mas permanecem por um tempo maior do que permaneceria em outros tecidos, acumula fármaco lipossolúvel. Por exemplo, um anestésico geral (molécula altamente lipossolúvel) em pacientes obesos possui efeito farmacológico prolongado, pois há uma reserva maior do fármaco. Em indivíduo subnutrido essa mesma dose pode ser tóxica, pois não há tecido reservatório.

Outros tecidos reservatórios importantes são os ossos e os dentes. Por exemplo, a tetraciclina (antibiótico) se liga ao cálcio dos tecidos, podendo causar um escurecimento nos dentes devido a sua oxidação. O fluoreto também se liga ao dente, protegendo-o. O rádio e o chumbo também se ligam a esses tecidos, mas estes são tóxicos, podendo causar destruição da medula óssea, diminuindo o fluxo sanguíneo local e prolongando o efeito do reservatório.

Existem também os reservatórios celulares, onde a concentração de fármaco é maior nas células do que no líquido extracelular. Nesse caso, o fármaco entra por transporte ativo e se liga a proteínas, fosfolipídeos ou nucleoproteínas. Se a ligação for irreversível e a concentração intracelular for grande, o tecido envolvido representará um reservatório considerável do fármaco.

Metabolização ou biotransformação

A excreção renal de um fármaco inalterado desempenha um papel modesto na eliminação global de muitos agentes terapêuticos.

Para muitos medicamentos utilizados, poucos são excretados sem alteração, como por exemplo, a Penicilina G.

A metabolização transforma os medicamentos em metabólitos mais hidrofílicos para poderem serem excretados, pois estes sendo lipofílicos, nos glomérulos eles são reabsorvidos.

A metabolização é essencial para o término da atividade biológica e para a eliminação deste no organismo.

Esse processo também leva a formação de metabólitos inativos, ou seja, altera algum sítio de ligação impedindo que a molécula se encaixe no sítio de ligação do receptor. Esses metabólitos inativos são mais polarizados, ou seja, menos lipossolúveis.

Órgãos relacionados à metabolização

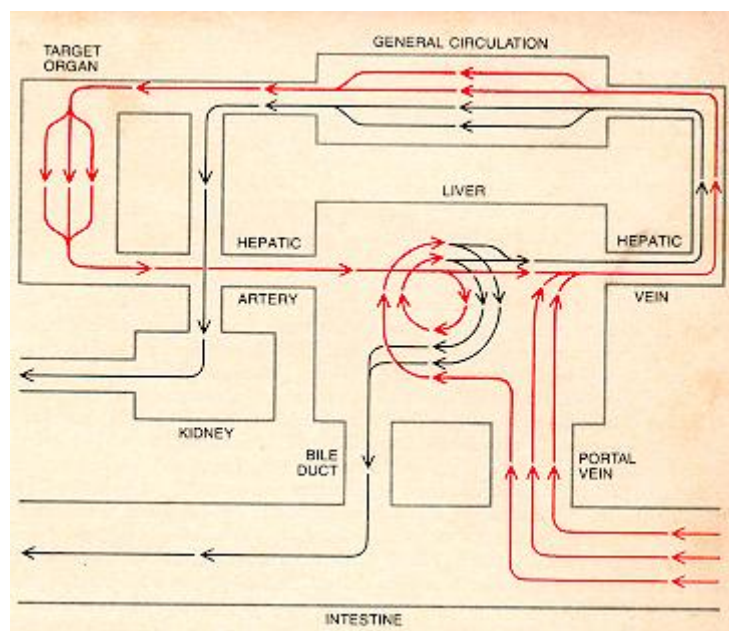
A metabolização é consequência das ações enzimáticas. Os sistemas enzimáticos são encontrados principalmente no fígado, mas também são encontrados nos rins, trato gastrointestinal, pele e pulmões.

Metabolismo de primeira passagem

A administração oral ou retal faz com que o medicamento sofra o metabolismo de primeira passagem, no fígado ou no intestino. É um processo que ocorre antes do fármaco cair na circulação, portanto uma parte do medicamento é inibida, reduzindo o efeito farmacológico e diminuindo a biodisponibilidade do fármaco.

Isso tem um significado maior em pessoas com insuficiência ou disfunção hepática grave, pois nesse caso não ocorre direito ou não ocorre o metabolismo de primeira passagem, portanto, a dose a ser administrada deve ser menor do que em uma pessoa normal.

A via sublingual não sofre metabolismo de primeira passagem.



Reações de metabolização: são reações enzimáticas.

Reação de funcionalização de fase I

Faz a oxidação e redução do fármaco. Geralmente transforma o fármaco em uma molécula hidrofílica ou mais polarizada ou, ainda, modifica o grupo funcional da molécula.

Para a maioria dos medicamento, essas reações causam perda da função. Por isso a indústria farmacêutica fez fármacos denominados pré-droga, que é o fármaco na sua forma inativa e ele, quando sofre a metabolização, é ativado. Esse fármacos são feitos para maximizar a quantidade da forma ativa que atinge seu local de ação. E são ativados geralmente por reações de hidrólise ou por uma ligação de éster ou amida.

Reação biossintética de fase II

Faz reação de conjugação, a molécula se liga a alguma substância endógena, mudando o seu formato. Essa alteração molecular estrutural pode favorecer a molécula a ser mais hidrofílica ou mais polarizada. Essa reação de fase II formam ligações covalentes entre o grupo funcional no composto e o ácido glicurônico, sulfato, glutation, aminoácidos, ou acetato (substâncias endógenas).

Se o metabólito de fase I não conseguir ser excretado do organismo, eles reagem com endógenos (de fase II) formando conjugados mais hidrossolúveis, favorecendo assim a sua excreção.

Os conjugados formados a partir da reação de fase II são mais hidrossolúveis, polares, inativos e são logo excretados pela urina ou pelas fezes. Contudo existem alguma exceções: essa conjugação, em alguns casos, ao invés de inativar o fármaco, o torna mais ativo ainda. (ex.: glicuronato de morfina); e ainda, alguns conjugados antes de serem eexcretados podem passar pela bile, onde podem sofrer clivagem enzimática da ligação da conjugação, causando o fenômeno da recirculação entero-hepática, retardando a excreção e prolongando o efeito.

Resumindo:

Fatores que alteram a velocidade de metabolização

- **Polimorfismo genético**
- **Doenças**
- **Idade**
- **Sexo**
- **Interações medicamentosas**
- **Inibição enzimática**
- **Indução enzimática**

Polimorfismo genético

Associado à raça e a genética do paciente. Classificamos os pacientes como metabolizadores excelentes ou ruins.

Doenças

- Hepatites, hepatopatia alcoólica, infiltração gordurosa no fígado, cirrose biliar, hepato carcinoma.

- Pacientes que apresentam lesões, doenças no fígado metabolizam mais lentamente o medicamento, portanto o efeito farmacológico nessas pessoas é mais prolongado quando comparado a uma pessoa normal.

- Doenças relacionadas com o coração como insuficiência cardíaca ou medicamentos que afetam a atividade cardíaca, também alteram o metabolismo, pois a perfusão do tecido hepático é reduzido, chegando menor quantidade de medicamento e, portanto, uma menor quantidade vai ser metabolizado.

Idade

Desde o feto até o idoso ocorre uma variação no metabolismo. No feto, as trocas de conjugação e de oxidação são reduzidas quando comparadas a alguns dias após o nascimento. Por isso que muitas vezes ocorre a hiperbilirrubina no feto (amarelamento), pois há uma deficiência na glicuronização da bilirrubina.

Portanto, deve evitar medicamentos em gestantes, pois eles chegam facilmente no feto, e o feto não consegue metabolizá-lo, podendo então ser tóxico para o bebê.

Em idosos a diminuição da massa tecidual, da atividade enzimática e do fluxo sanguíneo no fígado leva a uma baixa metabolização dos medicamentos, por isso que deve ser administrado em quantidades menores.

Sexo

Ainda não está totalmente determinado, mas alguns medicamentos as mulheres metabolizam menos, por isso que nela há um efeito mais prolongado.

Interações medicamentosas

A associação de medicamentos pode causar uma competição entre eles pela metabolização quando possuem o mesmo tipo de metabolismo.

O fármaco que tiver mais afinidade com a enzima é metabolizado primeiro. O outro medicamento continua na circulação, aumentando o seu efeito farmacológico.

Ex.: a eritromicina inibe a metabolização da varfarina, carbamazepina, ciclosporina, midazolam, podendo levar níveis tóxicos do fármaco.

Inibição enzimática

Resulta em níveis plasmáticos elevados do fármaco original. Essa inibição pode ocorrer como consequência da competição entre dois fármacos pela mesma enzima ou a enzima pode se ligar fortemente a alguma molécula, inibindo a sua atividade.

Indução enzimática

Favorece a metabolização e diminui o tempo do efeito farmacológico. Ex.: um fármaco pode induzir a metabolização de outro fármaco ou dele mesmo; pode ocorrer também a indução de isoenzimas específicos.

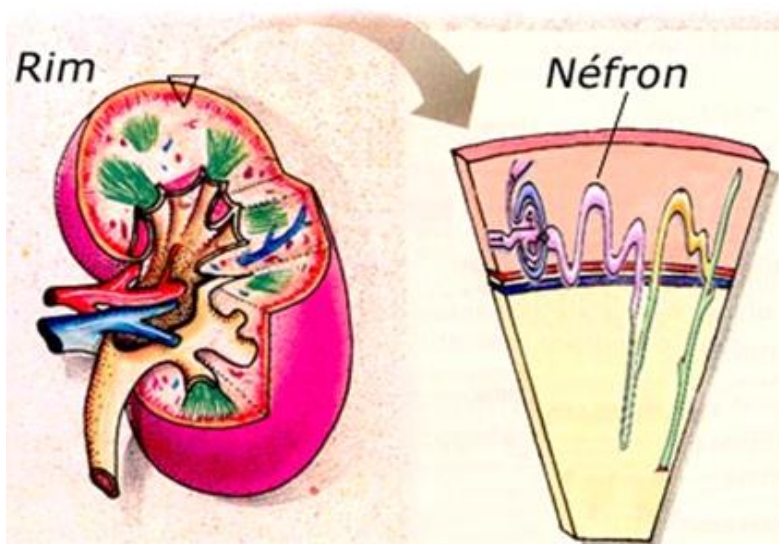
Excreção

É uma etapa muito importante, pois é a partir deste processo a **concentração plasmática diminui. O fármaco deixa o organismo, finalizando o seu efeito.**

A excreção pode ocorrer para medicamentos alterados ou metabolizados. Por exemplo, a penicilina G, do mesmo modo que entra, sai. No túbulo renal existe um transportador para esse medicamento e esse mesmo transportador transporta o ácido úrico, portanto, pacientes com deficiências nesse transportados (gotas) não pode tomar penicilina G.

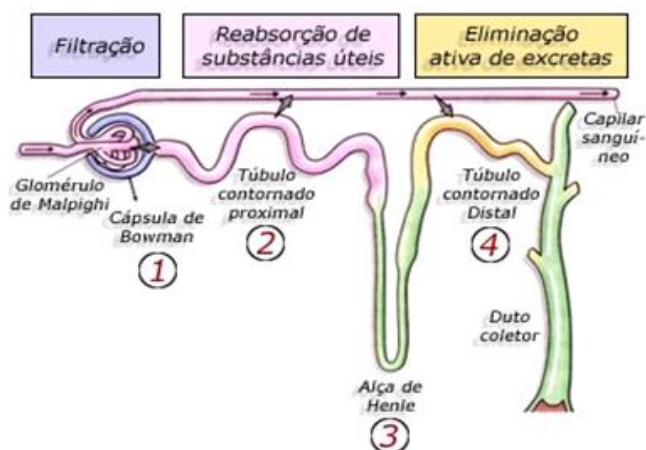
Porém, **a maioria dos medicamentos são metabolizados sendo transportado em metabólitos mais hidrossolúveis e mais prolongados**, podendo, em algumas exceções ficar mais lipossolúveis e nesse caso, o medicamento volta para a circulação. Mas a maioria fica mais hidrossolúvel e a molécula sendo mais hidrossolúveis, passa pelo túbulo renal e é excretada.

O principal órgão envolvido são os rins (néfron – unidade funcional dos rins).



Excreção renal

Três processos básicos da excreção renal: filtração glomerular, secreção ou reabsorção ativa tubular e difusão passiva através do epitélio tubular.



▪ **Filtração glomerular**

Na cápsula de bowman a molécula pode ser filtrada e se ela não sofrer reabsorção ela já é excretada, isso ocorre com as moléculas hidrossolúveis e com baixo peso molecular, sem estar ligadas as proteínas plasmáticas. Essas moléculas passam rapidamente pelos poros da cápsula e são secretadas.

▪ **Secreção tubular ativa**

Depende de transportadores, que são proteínas que captam moléculas dos capilares levando até o túbulo renal. Esse é o modo mais eficiente de excreção, sendo responsável por 80% da excreção. É importante lembrar que moléculas ligadas à proteínas plasmáticas também podem ser transportada.
Probenicida inibe o transportador da penicilina G.

▪ **Reabsorção tubular ativa**

O medicamento sai da luz do túbulo renal para o capilar. Também é mediada por transportadores; e essa reabsorção e, principalmente de íons com Na de volta para a circulação.

▪ **Secreção de reabsorção tubular passiva**

Não depende de transportadores, somente as características lipofílicas e do gradiente de concentração, por isso, somente moléculas lipossolúveis sofrem esse processo.

Excreção fecal

É uma excreção em menor quantidade de fármacos administrados pela via oral. São secretados através das fezes, metabólitos excretados na bile e que não foram reabsorvidos no trato gastrointestinal e quando ocorre a hidrólise enzimática de compostos conjugados.

Excreção pulmonar

É através da expiração. É eliminado, principalmente medicamentos na forma de gases e vapores. E elimina-se pequenas quantidades do medicamento.

Excreção através de líquidos corporais

Depende da difusão passiva da substância lipossolúvel e não ionizada através das células epiteliais das glândulas. Essa excreção ocorre em pequenas quantidades se comparadas com a excreção renal. E é excretado através do leite materno, suor, saliva e lágrimas.

Como alguns medicamentos passam para o leite materno, recomenda-se não usa-los durante a amamentação. Ainda mais pelo fato do leite ser mais ácido que o sangue, podendo assim acumular bases fracas no leite.

3. Farmacodinâmica

Estuda o que o medicamento faz no organismo, como ele age, o porque de sua classificação. Esse efeito depende da interação do fármaco com o receptor (proteína) nas células. Portanto, todo medicamento deve se ligar a alguma proteína ou do organismo ou do agente causador, para ter um efeito farmacológico.

Definição de receptores

Macromoléculas específicas as quais substâncias endógenas (neurotransmissores, hormônios) e exógenas (fármaco) se ligam e levam a um **efeito biológico** (fisiológico, farmacológico).

Agonista

Fármaco que possui **atividade intrínseca**, pois se liga ao receptor causando uma alteração na conformação protéica, ativando-o.

Antagonista

Fármaco que **não possui atividade intrínseca**, pois **não ativa o receptor**. O efeito do antagonista consiste na ligação entre ele e o receptor, **impedindo que um agonista se ligue** a esse receptor ativando-o, portanto, é como se o antagonista passa-se como uma barreira entre o agonista e o receptor.

Por exemplo, um anestésico local se liga aos receptores do canal de sódio, bloqueando-o, impedindo que os neurônios se despolarizem, inibindo a geração de um potencial, fazendo com que o estímulo da dor não chegue ao cérebro.

Tipos de receptores

- 1) Canais dependentes de ligantes
- 2) Enzimas transmembranas
- 3) Receptores ligantes a proteína G
- 4) Receptores intracelulares

Efeito farmacológico

É uma reação físico-química reversível entre a droga/fármaco e o receptor. O produto desta reação será o estímulo para o evento que levará o efeito, o qual será observado como mudança fisiológica ou bioquímica como o desaparecimento ou aparecimento de um sintoma clínico.

Contudo, essa ligação entre o fármaco e o receptor pode ocorrer da forma irreversível, como por exemplo, a aspirina (ácido acetil salicílico) se liga com a cicloxigenase de forma irreversível. **Essas ligações do tipo irreversível são mais comuns nos fármacos antagonistas, os agonistas se ligam de forma reversível.**

O acoplamento do fármaco com o receptor é semelhante a ligação entre a enzima e o receptor (“chave e fechadura”)

Substrato + enzima → complexo S-E → produto

Droga + receptor → complexo D-R → produto

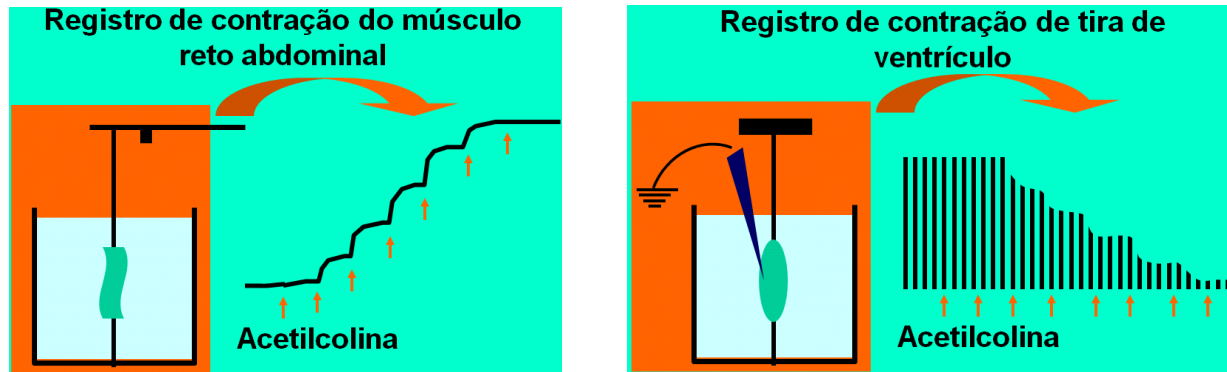
Quanto mais substrato ou droga, mais se forma o produto (atividade enzimática de efeito farmacológico). Portanto, o efeito farmacológico é proporcional com a dose, pois quanto maior a dose, mais drogas poderá interagir com os receptores.

A J. Clark em 1926 determinou o mecanismo geral para ação das drogas.

Visualizando o efeito biológico do fármaco ele sugeriu que a interação entre a droga e o receptor ocorria proporcionalmente a quantidade de receptores e de fármaco.

Experimento

Pegou uma rã, retirou o músculo retroabdominal e deixou em cima uma solução. Ao adicionar um fármaco agonista na solução (acetilcolina), o músculo contraía, e quanto maior era a concentração do fármaco, mais o músculo contraía.



Ele fez a mesma coisa com o ventrículo da rã, colocou em uma solução e estimula eletricamente a contração. Colocava o fármaco e a contração do ventrículo diminuía e a medida que aumentava a concentração do fármaco, mais diminuía a contração.

Conclusão: Lei de ação das massas

A formação do complexo fármaco e receptor é proporcional com a quantidade de droga e de receptor.

O efeito farmacológico pode chegar a 100% um ponto em que não adianta mais adicionar o fármaco, pois todos os receptores já estão sendo usados.

Com os estudos de Clark, também determinou que:

- Todos os receptores de uma família possui a mesma afinidade com o fármaco
- Ocorre ligação reversível entre fármaco e o receptor.
- A intensidade do efeito é proporcional ao número de receptores ocupados.
- Na maioria das vezes a quantidade de fármaco é maior que a de receptores.

É importante lembrar que existem alguns fármacos que saem da regra.

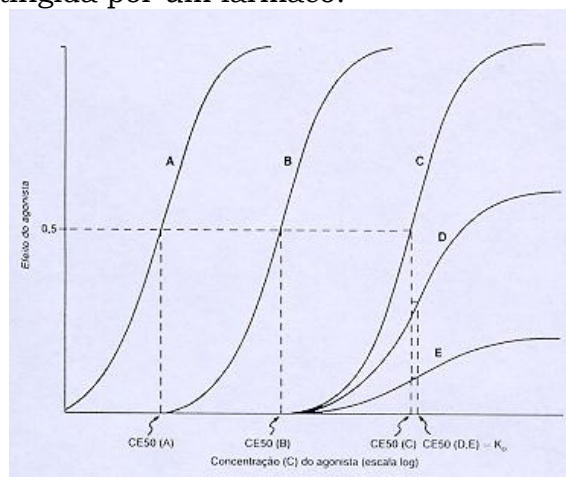
O efeito farmacológico é, portanto, seletivo, pois um determinado fármaco se liga a um determinado receptor. E esse efeito é dose dependente e graduado. Conforme aumenta a concentração do fármaco (agonista), maior é a resposta farmacológica.

Nessa curva de efeito se avalia o efeito máximo e qual a concentração necessária para atingir 50% do efeito (concentração efetiva). Essa curva também mostra o potencial do fármaco, quanto menor a dose necessária para uma dada resposta, mais potente é o fármaco.

Um agonista parcial não consegue atingir efeito farmacológico máximo, sendo sua atividade reduzida pois ele não consegue ativar direito os receptores como os agonistas ativam.

Eficácia

É a resposta máxima atingida por um fármaco.



Dados obtidos em um experimento no estudo de cinco agonistas da contração muscular.

A droga mais potente é a A, enquanto a B, C, D e E possuem potências progressivamente decrescentes. As drogas A, B e C diferem quanto a sua afinidade com o receptor, mas não quanto à atividade intrínseca. As drogas A, B e C são agonistas totais (atingem um efeito farmacológico máximo) e D e E são agonistas parciais (não atingem efeito farmacológico máximo).

Os **fármacos antagonistas** podem ser do **tipo competitivo** (com o **agonista**) ou **não competitivo** (medicamento que fazem **ligação irreversível**).

O antagonista competitivo sempre faz ligação reversível, com o receptor, onde o antagonista possui mais afinidade que o agonista, por isso, quando deseja deslocar o antagonista dos receptores, é necessário uma dose maior de agonista.

O antagonista não-competitivo diminui o número efetivo de receptores, através da ligação irreversível com os receptores, nesse caso o agonista não pode competir com o antagonista.

Implicações clínicas do antagonista

Antagonista competitivos

Depende da concentração do medicamento e é influenciada pela velocidade de metabolização e excreção do fármaco. Portanto, é necessário fazer um ajuste na dose do fármaco para cada paciente (uma pessoa com insuficiência renal toma uma concentração menor, pois a excreção é mais lenta) devido a diferenças fisiológicas e patológicas que podem interferir no metabolismo e na excreção dos fármacos. Depende também da concentração do agonista (endógeno ou exógeno), pois agonista em alta concentração desloca o antagonista dos receptores abolindo seu efeito. Ex.: propranolol antagonista competitivo de receptores-B-adrenérgicos, antihipertensivo; antagonista utilizado em pacientes hipertensos.

Antagonistas não-competitivos

A duração de sua ação depende somente da metabolização do receptor. No caso de intoxicação por antagonista não-competitivo, administra-se agonista para outros receptores. Ex.: a aspirina é um antagonista não competitivo que se liga irreversivelmente com a cicloxigenase; em uma cirurgia, um paciente que toma aspirina vai ter o sangramento por mais tempo, pois esse medicamento inibe a cicloxigenase das plaquetas, inibindo a coagulação. Nesse caso, pode administrar um agonista para um outro receptor que induza a coagulação.

4. Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo regula a função das estruturas involuntárias, músculo liso, glândulas secretoras e músculo cardíaco.

Esse sistema nervoso é subdividido em simpático e parassimpático. A subdivisão simpática possui o neurônio pré-ganglionar com fibras curta e pós-ganglionar com fibra longa. E a subdivisão parassimpática possui o neurônio pré-ganglionar com fibra longa e o pós-ganglionar com fibra curta.

Alguns órgãos são duplamente inervados pelo sistema nervoso autônomo parassimpático e simpático, como as glândulas salivares, o coração, os pulmões, as vísceras abdominais.

Neurotransmissores

Substâncias liberadas por sinais químicos específicos dos terminais nervosos, causando uma comunicação entre as células nervosas com outros neurônios ou órgãos efetadores.

Os principais neurotransmissores são a acetilcolina e a noradrenalina sendo que a acetilcolina atua em quase todas as sinapses, exceto na sinapse entre o eferente e o neurônio pós-ganglionar da subdivisão simpática, onde atua a noradrenalina. Sabe-se os receptores colinérgicos (acetilcolina) não são idênticos, por isso nomeou-se os receptores colinérgico pós-ganglionar de muscarínicos e os receptores de outros locais são os nicotínicos.

Mecanismo da liberação dos neurotransmissores

Quando o potencial de ação atinge o axônio terminal, ele despolariza a membrana, resultando na abertura dos canais de Ca. Essa abertura causa um aumento na concentração intracelular de Ca. A grande quantidade de Ca ativa a calmodulina (proteína intracelular), essa proteína fosforila uma enzima que por sua vez fosforila outras proteínas associadas à vesícula sináptica, que induz a migração da vesícula até a sua exocitose.

Transmissão adrenérgica

A síntese do neurotransmissor adrenérgico é através da enzima **tirosina-hidroxilase**, que converte a tirosina em didroxifenilalanina (**DOPA**). Portanto, qualquer droga capaz de inibir a função dessa enzima reduz a velocidade de produção de noradrenalina. A concentração de noradrenalina no axoplasma também regula a sua própria formação.

As terminações nervosas estão em forma de varicosidades contendo vesículas granulares com neurotransmissor. A medida que o impulso nervoso passa ao longo do axônio e a despolarização envolve cada varicosidade, o Ca é captado nas terminações nervosas e a noradrenalina é liberada na fenda sináptica por exocitose.

Os receptores adrenérgicos são: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ e $\beta 2$.

Transmissão colinérgica

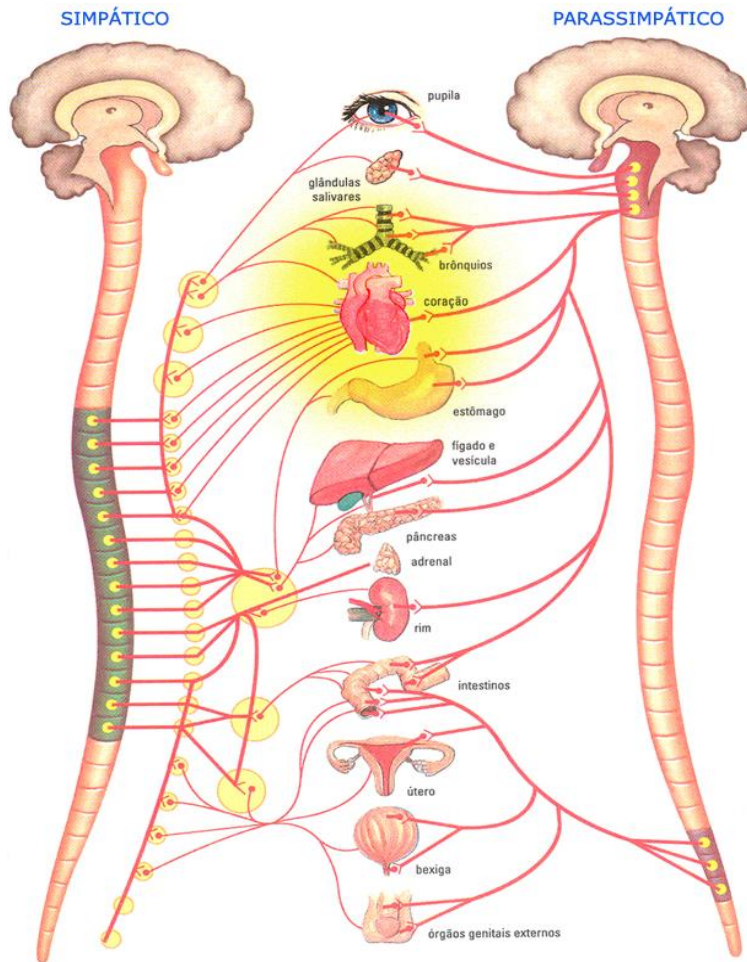
A síntese do neurotransmissor colinérgico é através da enzima **colina-acetiltransferase**, que **converte colina em acetilcolina**. A acetilcolina (ACh) recém sintetizada é armazenada em vesículas, com a chegada de um potencial de ação no nervo, os conteúdos das vesículas são liberados por exocitose. A acetilcolina liga-se de forma reversível a seu receptor, próximo a enzima acetilcolinesterase (AChE), que causa hidrólise da acetilcolina em colina e acetato, a colina volta à terminação nervosa por um transportador para ser utilizado novamente na síntese de outras moléculas de acetilcolina.

Os receptores colinérgicos são os muscarínicos e os nicotínicos.

Receptores ligados a canais de íons: nicotínicos.

Receptores ligados a proteína G: receptores adrenérgicos e muscarínicos.

Resumo:

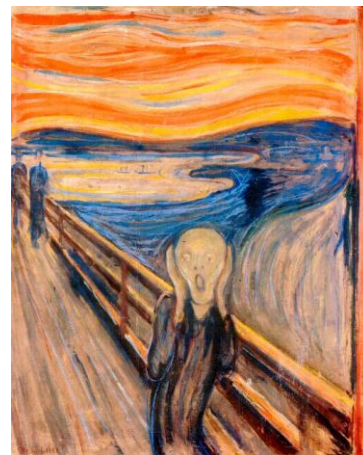


Efetuator visceral	Efeito da inervação simpática	Efeito da inervação parassimpática
Glândulas salivares	Secreção de fluido viscoso	Secreção de fluido aquoso
Glândulas sudoríferas	Estimula secreção	Sem inervação
Glândulas lacrimais	Vasoconstrição (diminui secreção)	Secreção normal ou excessiva
Brônquios (pulmão)	Dilatação	Constricção
Íris	Dilatação da pupila	Constricção da pupila
Intestinos	Diminui a motilidade	Aumenta motilidade
Órgãos sexuais	No homem, provoca constricção do ducto deferente, vesícula seminal e próstata, o que leva à ejaculação; em mulheres inverte o peristaltismo uterino.	Vasodilatação e ereção em ambos os sexos; secreção na mulher
Coração	Aumenta frequência e força dos batimentos cardíacos; dilata as artérias coronárias	Diminui frequência e força dos batimentos cardíacos; constrição das artérias coronárias
Vasos sanguíneos de músculos esqueléticos	Dilatação	Sem inervação
Vasos sanguíneos da pele	Constricção	Sem inervação
Córtex adrenal	Promove a secreção de glicocorticóides	Sem inervação

Drogas Adrenérgicas

Essas drogas **atuam**, nos mesmos **receptores da via simpática**, na sinapse entre neurônio e a célula efetadora, podendo induzir ou inibir alguma atividade.

Esses compostos possuem várias aplicações terapêuticas como **vasoconstritores** em soluções anestésicas e para **hemostasia**, como **descongestionantes**, como **agentes pressores** para manter a pressão arterial em estado de choque vascular, como **broncodilatadores**.



As **drogas adrenérgicas** podem ser classificadas em **simpatomiméticas**, que imitam os neurotransmissores e **simpatolíticos** que diminuem a ação do neurotransmissor.

Síntese de noradrenalina

- 1º) Capta a tirosina (aminoácido) do meio extracelular.
- 2º) A partir desse aminoácido, sintetiza DOPA pela enzima tirosina-hidroxilase.
- 3º) Através da enzima dopa-descarboxilase, transforma DOPA em dopamina
- 4º) A dopamina é metabolizada pela dopa- β -hidroxilase formando a noradrenalina
- 5º) A enzima PMNT transforma noradrenalina em adrenalina.
- 6º) Os dois neurotransmissores são estocados e liberados por excitose.

Liberação da noradrenalina

- 1º) O potencial de ação despolariza a membrana induzindo a abertura dos canais de Ca.
- 2º) A concentração de Ca intracelular aumenta induzindo as vesículas migrarem e sofrer excitose.

Ações da noradrenalina

Existem dois tipos de receptores adrenérgicos α e β . Essas diferenças existem, pois cada receptor induz uma atividade fisiológica. Por exemplo: no coração predomina receptor β 1 adrenérgico, no pulmão β 2, nos vasos sanguíneos e musculatura lisa α 1 e na membrana pré-sináptica do neurônio α 2.

No momento que a noradrenalina é liberada na fenda sináptica, ela deve ser retirada desse local para não ocorrer uma super-estimulação dos receptores. E como não há enzima que a degrada, a noradrenalina sofre difusão um mecanismo de retirada do neurotransmissor através de uma proteína (captação 1 neuronal ou captação 2 extraneuronal).

Receptores adrenérgicos:

β 1: coração

β 2: pulmão

α 1: vasos sanguíneos e musculatura lisa

α 2: membrana pré-sináptica dos neurônios

O receptor adrenérgico α 2 atua quando o sistema de captação 1 neuronal não está funcionando ou está inibido. A ligação noradrenalina – receptor α 2 induz uma diminuição da excreção de noradrenalina das vesículas. Essa diminuição ocorre pois a ligação do neurotransmissor ao receptor ativa segundo mensageiros que induzem essa diminuição.

Quando a noradrenalina é captada pelo sistema neuronal, elas são degradadas por enzimas, sendo MAO (monoamino oxidase) na célula pré-sináptica e COMT na célula efetora.

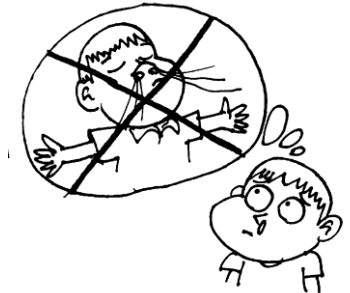
Os medicamentos podem apresentar maior ou menor afinidade aos receptores. Por exemplo, a adrenalina age em todos os receptores da mesma forma, mas há medicamentos que contem “noradrenalina” que possui maior especificidade para um determinado receptor.

Essa maior seletividade, afinidade, é importante pois se administrar o medicamento que vai agir no local onde se deseja, sabendo qual o tipo de receptor que existe naquele determinado local. Portanto, existem agonistas α_1 e β e mistos.

Uso terapêutico dos agonistas adrenérgicos

Se utiliza no sistema cardiovascular em caso de parada cardíaca, choques cardiogênicos, choques anafiláticos. No caso de parada cardíaca se administra adrenalina intravenosa ou pelo tubo endotraqueal. Em caso de choque cardiogênico se administra dobutamina (agonista β_1) e dopamina para agir em receptores dopaminérgicos na circulação renal para aumentar a sua perfusão e manter a filtração glomerular. Em reações anafiláticas também se administra adrenalina intramuscular ou endovenosa.

Asma



Choque anafilático

Parada cardíaca

Congestão nasal

Esses agonistas são **muito utilizados em reações anafiláticas**, pois eles atuam no coração, no pulmão. A adrenalina, por exemplo, causa **vasoconstrição periférica, diminuindo o edema**, reverti o colapso aumentando o trabalho cardíaco, ajuda na respiração pois promove **broncodilatação**.



No caso de asma, se administra agonista β_2 adrenérgico, como **Salbutamol, Terbutalina, Salmeterol**, por inalação. Quando ocorre o ataque da asma, ocorre broncoconstrição, diminuição da captação de O₂. Ao se administrar o agonista β_2 adrenérgico, ocorre broncodilatação, favorecendo a respiração.

As drogas descongestionantes são agonistas α_1 , como gotas que contem oximetazolina ou efedrina. Elas agem nos vasos sanguíneos da mucosa causando vasoconstrição. Contudo esses medicamentos não são muito indicados, pois podem causar dependência. Uma vez que, após o uso do medicamento e quando sua ação acaba, é necessário se administrar novamente, pois a congestão parece ser maior.



Em **caso de hipertensão** se administra **clonidina**, um agosnista α_2 que favorece a redução da pressão arterial.

Vasoconstritores associados ao anestésicos local

As drogas que causam vasoconstrição são agonistas de receptores α -adrenérgicos geralmente. **O agonista mais empregado é a adrenalina**, possui afinidade tanto para receptores α como β .

Porque os agonistas adrenérgicos são associados aos anestésicos locais?

Para **prolongar a ação da anestesia local**, pois como **provocam vasoconstrição**, **reduz a absorção do anestésico**, **diminuindo a toxicidade** ao medicamento e o **sangramento** durante a intervenção cirúrgica.

O **excesso de vasoconstritores** pode levar a **lesões teciduais** ou condições isquêmicas da polpa e do osso alveolar.

Se na aplicação dos anestésicos + vasoconstritor cair diretamente na circulação, os sinais clínicos são: ansiedade, elevação da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca e arritmias ocasionais. A elevação da pressão arterial em um paciente normal, os sistemas reflexos são ativados para controlar. Já em cardiopatas pode causar danos sérios ao paciente. Portanto, **em pacientes cardiopatas se administra anestésico sem vasoconstritor como a mepivacaína 3%**.

Mas em caso de intervenção cirúrgica em regiões muito vascularizada se administra anestésico com vasoconstritor que não seja agonista adrenérgico, como por exemplo a felipressina, que age somente em receptores vasopressinérgicos (encontrados somente no vaso, não tem no coração) → **prilocraína + felipresina**.



Resumindo

Simpatomiméticas <ul style="list-style-type: none">▪ Adrenalina▪ Noradrenalina▪ Dobutamina▪ Salbutamol▪ Terbutalina▪ Salmeterol▪ Oximetazolina▪ Efedrina▪ Clonidina	Simpatolíticos (antagonistas adrenérgicos) Antihipertensivos: <ul style="list-style-type: none">▪ Propanolol▪ Atenolol▪ Clonidina▪ Reserpina
--	--

Antagonistas adrenérgicos

Agem inibindo ou modulando os receptores. São fármacos **utilizados principalmente em doenças cardiovascular.**



O uso dessas drogas na odontologia causam algumas implicações. Por exemplo, a hipotensão ortostática, quando o paciente esta sentado há muito tempo, sua pressão cai e ao levantar-se rapidamente sua pressão se eleva; em pacientes normais, a pressão logo se estabelece. Em pacientes cardiopatas não ocorre essa regulação rápida, pois fazem uso de medicamento antagonistas adrenérgicos que impedem a ligação da adrenalina nos receptores para poder restabelecer a pressão.

Em alguns casos pode ocorrer interações farmacológicas. Por exemplo, um antagonista β adrenérgico como o propranolol controla a pressão arterial, impedindo que a adrenalina se ligue ao receptor; um paciente que faz uso desse medicamento, ao anestesia-lo com anestésico + vasoconstritor, a adrenalina só vai se ligar a receptores α causando vasoconstrição periférica e aumentando a pressão arterial.

Outra implicação é no caso de xerostomia, pois antagonistas adrenérgicos causam uma diminuição salivar. A clonidina e reserpina são exemplos de medicamentos que podem levar a xerostomia.

Evitar o uso de vasoconstritores em pacientes nas seguintes condições:

- **Hipertensão** severa ou não tratada
- **Doença cardiovascular** grave
- **Diabetes** militus não controlada
- **Hipertireoidismo**
- Feocromacetoma
- Sensibilidade ao sulfito
- **Usuários de cocaína ou de crack**

Drogas Colinérgicas

Os fármacos colinérgicos vão agir no sistema parassimpático, atuando na neurotransmissão. Cada fármaco age em uma etapa específica.



Agonista colinérgico

Estimulam diretamente os receptores colinérgicos, muscarínicos, nicotínicos de ambos produzindo uma resposta farmacológica em um órgão efetor. Esses fármacos são divididos em dois grupos de acordo com a sua composição química e origem:

Ésteres de colina: acetilcolina, metacolina, carbacol, **betanecol**

Alcalóides naturais: muscarina, **pilocarpina**, aricolina.

Mecanismo de ação

Os agonistas colinérgicos produzem seus efeitos através da **ligação aos receptores muscarínicos ou nicotínicos estimulando-os**. É importante saber que as doses baixas produzem respostas muscarínicas e doses altas respostas nicotínicas.

Os receptores muscarínicos são receptores da membrana plasmática, cuja estrutura básica consiste em sete segmentos helicoidais que atravessam a membrana. A estimulação dos receptores muscarínicos inicia uma cascata de eventos intracelulares que finalmente produzem o efeito farmacológico. As evidências, até o momento presente, sugerem que todos os subtipos de receptores muscarínicos regulam a atividade das proteínas G, que modulam os processos intracelulares ao influenciar os sistemas de “segundo mensageiro”.

Os receptores muscarínicos são:

M1 (neurál): localizado nos gânglios, glândulas gástricas e salivares, SNC (córtex e hipocampo).

M2 (cardíaco): principal subtipo encontrado no coração, músculo liso (trato GI) e SNC.

M3 (glandular/músculo liso): glândulas gástricas, salivares, músculo liso, trato GI, olho, vasos sanguíneos (endotélio).

M4: pulmões e SNC (corpo estriado)

M5: expressão muito localizada na substância negra (SNC), glândulas salivares, Iris/músculo ciliar.

Os receptores nicotínicos são compostos de cinco subunidades glicoprotéica que formam uma cascata em torno do canal central que atravessa a membrana. As subunidades α contém sítios de ligação da acetilcolina. Quando esse receptor é estimulado, ele sofre uma mudança conformacional permitindo movimentos de íons de sódio e potássio, causando uma despolarização do corpo celular pós-ganglionar ou da placa motora do músculo.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos variam de acordo com os receptores estimulados e a sua distribuição pelo corpo. Os agonistas colinérgicos estimulam receptores muscarínicos produzindo respostas nos órgãos alvos semelhantes a estimulação do sistema nervoso parassimpático.

Exemplos:

- **Constricção pupilar;**
- **Frequência cardíaca diminuída;**
- **Vasodilatação generalizada**, causando queda na pressão arterial;
- **Broncoconstricção;**
- **Aumento da motilidade e contrações peristálticas;**
- **Estimulação de glândulas:** salivares, lacrimais, brônquicas, sudoríparas, gástricas, intestinais e pancreáticas.

Absorção, destino e excreção

São absorvidos após a administração por via oral ou parenteral. É metabolizada no fígado. A acetilcolina é rapidamente destruída pela acetilcolinesterase. Grande parte é excretada através dos rins de forma inalterada.

Efeitos adversos “SLUD”

Pode causar um perfil de resposta farmacológica conhecido como SLUD: aumento na salivação, lacrimejamento, eliminação da urina e defecação. Além da resposta SLUD, podem produzir broncoespasmo, hipotensão e arritmias.

Anticolinesterásicos

São drogas que **estimulam indiretamente a transmissão colinérgica**, ao **inibir a enzima acetilcolinesterase** que hidrolisa e inativa a acetilcolina nas fendas sinápticas do SNA e SNC, bem como na sinapse neuromuscular do SNSomático.

Os anticolinesterásicos podem ser sub-classificados em inibidores reversível (edrofônio, neostigmina, fisostigmina) ou inibidores irreversível. Os inibidores reversível inativam temporariamente a enzima formando associação não covalentes facilmente de serem hidrolizadas. Já os inibidores irreversíveis inativam a enzima ao formar uma ligação covalente permanente com a enzima.

Os anticolinesterásicos reversíveis são compostos do amônio quartenário e os ésteres do ácido carbônico. Já os irreversíveis são organofosforados.

Mecanismo de ação dos anticolinesterásicos

Os anticolinesterásicos reversíveis ligam se reversivelmente a acetilcolinesterase competindo com a acetilcolina pelo sitio catalítico na enzima. Os irreversíveis produzem uma ligação covalente muito estável com a enzima, reduzindo a sua atividade enzimática até a síntese de uma nova enzima. Como a renovação enzimática dura semanas, o anticolinesterásico organofosforado é considerado irreversível.

Os anticolinesterásicos, reversíveis ou irreversíveis, devem seus efeitos farmacológicos principalmente ao fato de prolongarem a vida da acetilcolina nos locais onde atua como mediadores.

Efeitos farmacológicos

Os anticolinesterásicos produzem efeitos muscarínicos semelhantes aos induzidos pelos agonistas colinérgicos de ação direta. Esses efeitos são mediados pelo aumento na concentração de acetilcolina na sinapse neuroefetora. Sua atividade é maior nos órgãos que recebem estimulação nervosa colinérgica mais ou menos contínua. Em consequência, seus efeitos são inicialmente observado, nos músculos lisos de várias estruturas oculares, trato intestinal e bexiga. Importante saber que não causa vasodilatação pois os vasos sanguíneos não inibem nenhuma inervação parassimpática, portanto não existe acetilcolina, nem acetilcolinesterase para inibi-la.

Usos terapêuticos gerais:

- **Glaucoma:** doenças caracterizadas pela elevação da pressão intra-ocular, atrofia progressiva do disco ótico e perda gradual do campo de visão.
- **Xerostomia:** secura na boca (dificuldade em comer, falar e pode levar a halitose).
- **Reversão do bloqueio neuromuscular.**
- **Miastenia grave:** doença caracterizada por fraqueza e fadiga dos músculos esqueléticos, em particular, os músculos oculares e orofaríngeos.
- **Envenenamento de atropina** (antagonista muscarínicos).
- **Íleo paralisado e atonia vesical:** após alguma cirurgia abdominal e pélvica, freqüentemente observa-se a ausência dos movimentos peristáltico.
- Demências senis do tipo **Alzheimer**.

Usos terapêuticos na Odontologia:

Como essas drogas induzem a estimulação salivar, elas são usadas em casos de xerostomia, pacientes com Síndromes de Sjogren, pacientes submetidos a irradiação de cabeça e pescoço, pacientes em tratamento com drogas antimuscarínicas. Pode se administrar a **pilocarpina** 3 vezes ao dia 30min antes de cada refeição.

Drogas Antimuscarínicas

Essas drogas bloqueiam as respostas nos receptores muscarínicos e essencialmente não possuem nenhum efeito. Elas são classificadas em quatro categorias:

1. Os alcalóides da beladona de ocorrência natural: **Atropina e Escopolamina.**
2. Os derivados semi-sintéticos: homatropina.
3. Os compostos de amônio quaternário sintéticos: Ipratrópio
4. As drogas antimuscarínicos sintéticos que não são compostos do amônio quaternário: Benzatropina, Ciclopentolato.

Mecanismo de ação:

As drogas antimuscarínicas são antagonistas competitivos da acetilcolina. Possuem afinidades pelos sítios receptores muscarínicos, mas carecem da atividade intrínseca. Portanto, ocupam os sítios receptores e impedem a ligação da acetilcolina, produzindo um bloqueio reversível pelo aumento de acetilcolina na área do receptor.

Em altas doses de acetilcolina e baixas doses de atropina, pode ter a ligação reversível.

Efeitos Farmacológicos:

Serão descrito **efeitos da atropina e da escopolamina.** Todavia, é preciso salientar que a atropina e a escopolamina diferem na intensidade relativa de seus efeitos antimuscarínicos sobre órgãos específicos. A atropina tem mais afinidade no músculo brônquico, músculo gastrointestinal e no coração. Já a escopolamina possui maior afinidade pela íris, corpo ciliar, SNC.

Resumidamente, os efeitos são:

- Midríase e paralisia da acomodação;
- Relaxamento do músculo liso brônquico;
- Boca e garganta ressecada;
- Inibição sobre a motilidade de todo trato gastro-intestinal;
- Pelve renal, ureter e bexiga relaxado;

Usos Terapêuticos Gerais:

É muito utilizado na oftalmologia, vias respiratórias, secreção salivar, trato gastrointestinal, sistema cardiovascular, tratogenitourinário, medicação pré-anestésica, sistema nervoso central, antídoto para anticolinesterásicos, etc.

Efeitos adversos:

Causa ressecamento da boca, sede extrema, sensação de queimação na garganta e dificuldade na deglutição, dilatação da pupila e comprometimento da visão, vasodilatação cutânea e ausência da sudorese.

Usos terapêuticos na Odontologia:

É principalmente utilizado para diminuir o fluxo salivar durante os procedimentos dentários, administrando por via oral cerca de 30min antes do procedimento.

Interações Farmacológicas

O anti-histamínico potencializa a ação da atropina. Também potencializa a Atropina as seguintes drogas: Inibidores da enzima Monoamino Oxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos. Obs.: Antidepressivos → Ação Anti-Muscarínicos.

Propranolol (É um bloqueador-beta adrenérgico) + Atropina → A Atropina antagoniza a bradicardia para o qual o Propranolol pode ter sido prescrito. Um anula o efeito do outro.

Bloqueadores neuromusculares

“Do ponto de vista clínico, só é utilizado como adjuvante da anestesia, quando se dispõe de ventilação artificial. Então, os bloqueadores neuromusculares não são analgésicos, um anestésico, mas sim vão atuar com adjuvante da anestesia. Não se trata de uma intervenção terapêutica”.

Há dois grupos de bloqueadores neuromusculares:

- **Agentes bloqueadores não despolarizantes** (a maioria), que atuam ao bloquearem os receptores da acetilcolina. Eles funcionam como **antagonista**.
- **Agentes bloqueadores despolarizantes:** que são agonistas nos receptores de acetilcolina. Quando falamos em receptor de acetilcolina, estamos falando de receptores da placa motora, sendo estes os receptores nicotínicos.

Quando a acetilcolina é liberada das vesículas ela vai se ligar ao receptor da placa motora, sendo este o receptor nicotínico. O que acontece quando a acetilcolina se liga ao receptor nicotínico da placa motora? Para que ocorra liberação de acetilcolina, o que irá ocorrer no neurônio motor?

Irá ocorrer um estímulo e este vai causar despolarização da placa motora. Com isso, há liberação de acetilcolina e esta irá se ligar no receptor nicotínico, sendo este receptor do tipo canal iônico. Quando ele é ativado, este canal iônico se abre e permite a passagem de íons Ca, Na, para que ocorra o que na placa motora? Para que ocorra contração muscular; e para isso já vimos que ocorra uma interação entre os miofilamentos de actina e miosina, juntamente com o Ca.

Bloqueadores não despolarizantes

O primeiro bloqueador não despolarizante (antagonista) que vamos estudar é o Tubocurarina. Ela foi descoberta pelos índios, onde estes embebiavam suas flechas numa substância denominada Curare e a partir disto eles caçavam. Com isso, ocorria uma paralisia por bloquear a transmissão colinérgica, a transmissão neuromuscular, isso porque havia liberação de acetilcolina, mas esta não se ligavam ao receptor porque o Curare estava ligado ao mesmo.

Mais tarde, a partir do curare foi sintetizado a Tubacarina, sendo esta um bloqueador não despolarizante da classe das isoquinolínicas. Porém, com o tempo, novos fármacos foram sintetizados para tentar melhorar os efeitos colaterais. Assim, esses novos bloqueadores não despolarizantes foram sintetizados a partir da Tubocurarina. Com isso, temos:

Fármacos bloqueadores não despolarizantes:

Classe das isoquinolínicas:

- Tubocurarina
- Atracúrio
- Doxacúrio
- Mivacúrio

Classe dos esteróides

- Pancurônio
- Pipecurônio
- Rocurônio

Farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares

A classe das isoquinolínicas e dos esteróides cada um tem a sua eliminação, podendo ser pelo fígado ou pelo rim. Por exemplo: Doxacúrio; Metocurina; Tubocurarina (classe das isoquinolínicas) e Pancurônio e Pipecurônio (classe dos esteróides) são eliminados pelo rim. Já o Raperurônio, Rocurônio e Vecurônio (classe dos esteróides) são eliminados pelo fígado.

Alem destes, há outros agentes, como o Galamina que é eliminada pelo rim e a succinicolina que é eliminada pela colinesterase plasmática (ChE plasmática). Alem disso, dependendo do órgão e da via de eliminação, tem-se uma duração de ação aproximada. Por exemplo, o Doxacúrio e a Metocurina tem uma duração de ação maior de 35 minutos. Se observamos as substâncias que são eliminadas pelo fígado, fazem com que a droga tenha uma duração menor.

Exemplo: Rocurônio (20-35min). Assim, **as que são eliminadas pelos rins tem uma duração de ação maior**; são mais duradouras.

Caso tínhamos um paciente asmático ou com bradicardia, poderíamos prescrever um adjuvante da anestesia de Tubocurarina? Não! Devido aos seus efeitos colaterais. Assim, quando formos administrar um despolarizante ou não, temos que ter conhecimento à respeito de seus efeitos colaterais para adequar a cada tipo de pacientes.

Mecanismo de ação dos bloqueadores não despolarizantes:

A Tubocurarina é um bloqueador não despolarizante, que atua como antagonista. O Tubocurarina se liga aos receptores nicotínicos da placa motora na junção neuromuscular e irá atuar como antagonista, não deixando a acetilcolina se ligar.

Efeito da d-tubocurarina na transmissão neuromuscular:

Na presença de Tubocurarina, o potencial de placa não chega em um nível para que ocorra a despolarização, por bloquear a transmissão neuronal.

Neste, temos um ensaio da Tubocurarina. Ela é um amônio quartenário e não tem absorção enteral, já que sua absorção é parenteral.

Ocorreu um estímulo, houve despolarização e liberação de acetilcolina. Quando a acetilcolina foi se ligar no receptor nicotínico, ela encontrou a Tubocurarina ligada ao mesmo, não podendo, portanto, se ligar. Se essa tubocurarina bloqueia o receptor da acetilcolina, então não há despolarização da placa motora e com isso ocorre relaxamento da musculatura esquelética, uma vez que com a ausência da despolarização da placa motora não há contração muscular.

Bloqueadores despolarizantes:

Um bom representante é a Succinilcolina.

Os bloqueadores despolarizantes atuam como agonistas. Eles precisam apresentar alguma estrutura semelhante a acetilcolina. Assim, a succinilcolina apresenta duas moléculas de acetilcolina.

Temos um estímulo; despolarização; liberação de acetilcolina e sua ligação no receptor, promovendo contração.

Temos ainda a acetilcolinesterase que hidrolisa a acetilcolina. Então, temos contração, devido a ligação da acetilcolina ao receptor, em seguida a acetilcolinesterase atua na acetilcolina, e assim, o receptor nicotínico fica vazia novamente e pronto para uma nova contração.

No caso da succinilcolina, ela é bastante resistente a ação da acetilcolinesterase. Com isso, ela se liga ao receptor e permanece ligada ao mesmo, causando uma despolarização resistente. Assim, não se tem repolarização e o músculo fica contraído, levando a fadiga muscular.

Mecanismo de ação dos bloqueadores despolarizantes

O mecanismo de ação da succinilcolina é dividida em duas partes:

1. Fase I (despolarizante)
2. Fase II (dessensibilizantes).

Então, a succinilcolina na fase I atua como agonista, pois ela irá despolariza a membrana, assim como a acetilcolina. Porém, ela despolariza, mas não desgruda, ela permanece no receptor. Já na fase II, tenta-se repolarizar a membrana, mas o receptor está ocupado, dessensibilizado. Assim, a fase II funciona como uma fase semelhante a que induz a Tubocurarina, como antagonista.

Contudo, a fase I é semelhante a acetilcolina e tem efeito de agonista, enquanto a fase II é semelhante a tubocurarina e tem efeito de antagonista.

A tubocurarina na Fase I atua como antagonista da acetilcolina, uma vez que essa fase é semelhante a acetilcolina, tendo um efeito agonista.

Na Fase I, a acetilcolina atua como agonista e a Tubocucarina sendo um antagonista ela irá antagonizar o seu efeito. Já na fase II, como há a dessensibilização do receptor, este não consegue contrair, fica relaxado, assim, a presença da Tubocurarina nesta fase vai potencializar o efeito, porque ela também causa a inibição da contração pela acetilcolina.

Monitorização do relaxamento do músculo esquelético

A princípio, temos a contração. À medida em que a tubocurarina vai se ligando no receptor haverá uma diminuição da contração, ou seja, vai ocorrer o relaxamento. Isso é semelhante ao que acontece na fase II do bloqueio despolarizante. Essa fase II é a fase em que o receptor está ocupado; fase em que ele não consegue se repolarizar para que ocorra uma nova contração. Já na fase I, “fase agonista”; fase em que a succinilcolina se liga ao receptor nicotínico e permite contração. Essa contração é constante, porém é diminuída, porque ela consegue despolarizar mas não consegue repolarizar. Então essa contração é diminuída.

A succinilcolina é agonista, inicialmente, induzindo contração na fase I. Mas num curto momento ela fica grudada no receptor e não se desprende mais, induzindo uma despolarização persistente.

Características ideais para um bloqueador neuromuscular:

Início rápido

Consistente na duração de ação

Efeitos reversíveis

Fármaco não-despolarizant para não provocar fasciculações musculares.

Quando temos a succinilcolina na Fase II, temos a succinilcolina ligada ao receptor nicotínico o tempo todo, ela não desgruda mais. Haverá a tentativa de repolarizar a membrana, mas será em vão. Então, o que seria as fasciculações? É a fadiga muscular ocasionada pelas várias tentativas de repolarização a membrana.

- Isenta de efeitos autônomos e cardiovasculares.
- Não liberar histamina do músculo ou de outros tecidos
- A histamina, quando liberada, causa broncoconstrição.
- Não induzir taquifilaxia

Taquifilaxia é quando se aumenta em demasia a contração de um fármaco até o momento em que numa determinada concentração ele não responde mais ao fármaco. O ideal seria que conforme se aumentasse a concentração, o fármaco respondesse proporcionalmente ao receptor.

O pipecurônio não apresenta nenhuma atividade sobre os gânglios autônomos; sobre os receptores muscarínicos cardíacos e também não causam liberação de histamina. Eles, por estes motivos, podem ser considerados os bloqueadores ideais.

A succinilcolina apresenta atividade em todas as características mencionadas acima; sendo estas as razões pelos quais este fármaco não é muito utilizado, sendo os bloqueadores não-despolarizantes os mais recomendados numa internação cirúrgica.

Portanto, para que um bloqueador neuromuscular seja eficiente, ele NÃO deve apresentar efeitos sobre os gânglios autônomos; sobre os receptores muscarínicos cardíacos e NÃO deve ter a tendência de causar liberação de histamina. Assim, como já mencionado; os bloqueadores ideais são o Pipecurônio e o Vecurônio. O Doxacúrio também pode ser considerado um bloqueador ideal, porém o seu início é mais duradouro em relação aos outros mencionados.

Efeitos farmacológicos dos bloqueadores neuromusculares.

▪ Sinapses neuromusculares:

- **Diplopia** (visão dupla)
- **Disartria** (dificuldade na articulação das palavras – gagueira)
- **Disfagia** (dificuldade de comer, engolir)

▪ SNC

- Não atravessa a barreira hematoencefálica.
- Não causa analgesia
- Não causa anestesia

▪ SNA: depende da droga

▪ Liberação de histamina:

- **Hipotensão**

- **Broncoespasmo**

- **Aumento do fluxo salivar**

- **Vasodilatação**

- **Edema:** a histamina promove um aumento da permeabilidade vascular, ou seja, permite a passagem de líquidos do corpo, intravascular para o extravascular, causando edema.

▪ Sistema cardiovascular: efeitos indiretos.

Efeitos indesejáveis e riscos de substâncias despolarizantes:

Esse gráfico mostra a relação do potássio (K) plasmático e a presença de succinilcolina. Com o aumento da concentração plasmática de potássio temos:

- Bradicardia (evitada pela administração de atropina).
- Liberação de potássio (disritmia ventricular ou até parada cardíaca).
- Aumento da pressão intraocular.
- Paralisia prolongada, devido a não repolarização.

Usos terapêuticos dos bloqueadores neuromusculares:

- Intubação endotraqueal
- Cirurgia (adjuvantes na anestesia geral).
- Tétano
- Eletroconvulsoterapia
- Broncoscopia

Aplicação na Odontologia

- Trismo
- Fraturas de mandíbula; para que não haja contração para assim o músculo se manter relaxado.

Pergunta de Prova:

1. A **succinilcolina** atuam a que tipo de receptor e qual antagonista da fase I:

Resolução:

Receptor: Nicotínico

Antagonista: d-tubocarína

2. O bloqueador neuromuscular despolarizante mais comumente utilizado em anestesia geral é o: **Succinilcolina.**

5. Anestésicos locais

Quando falamos em anestésico local estamos nos referindo a um subgrupo de um grande grupo denominado drogas anestésicas. Há várias substâncias que podem ser utilizadas como anestésicos e a ação destas podem ser tanto geral quanto local. Assim, os anestésicos podem ser divididos em:

Anestésicos Locais: grupo de medicamento mais utilizado pelo cirurgião dentista

Anestésicos Gerais: grupo de medicamentos empregados para cirurgias de grande porte (cabeça e pescoço) e sedação, principalmente de crianças, pacientes especiais, entre outros.

Em 1625, a extração dental era realizada a partir da contenção do paciente e, devida a isso, o mesmo sentia muita dor. A partir daí, começa a procura de substâncias para impedir a sensação dolorosa ou para promover a analgesia. Assim, as “substâncias” utilizadas que pudessem amenizar a dor são:

- Ópio: causa analgesia profunda. É uma substância natural, porém não é muito apropriada, pois causa dependência física e psíquica.
- Álcool na forma de bebida: o etanol tem efeito depressor do SNC e assim causa analgesia.
- Gelo: devido as baixas temperatura, há uma vasoconstrição local que promove isquemia da região e, assim, analgesia.
- Asfixia temporária do paciente: isquemia cerebral; desmaio momentâneo.
- Pancada na cabeça: atordoando-se o paciente.
- Contenção física: paciente era vigorosamente segurado/contido por quatro “auxiliares de anestesia”. Porém, essas manobras clínicas causavam uma analgesia curta e assim, acabavam sendo inviáveis em determinados procedimentos.

Nativos da Cordilheira dos Andes usavam plantas nativas da América do Sul (*Erythroxylon coca*) pelos efeitos euforizantes para sobrevivência nas condições da região muito fria e com baixas pressões de CO₂. Pesquisadores nessa região perceberam que ao mastigar as folhas da cocaína a língua ficava amortecida e anestesiada.

Assim, Numam em 1860, isolou o alcalóide cocaína, sendo o primeiro alcalóide utilizado como substância anestésica. Porém, assim como o ópio, a cocaína causa uma analgesia curta, além de causar dependência física e química.

Com o avanço dos estudos, em 1905, foi sintetizado uma substância derivada da cocaína, que não causa efeitos de dependência física e psíquica: a **Procaína**. Assim, a procaína é o **primeiro derivado semi-sintético da cocaína utilizada para fins anestésicos**. A partir da procaína foi possível sintetizar novas substâncias utilizadas com finalidade anestésica.

Assim, temos que os **anestésicos locais** tem como **finalidade:**

- Alívio da dor.
- Evitar anestesia geral (reduz a morbidade e a mortalidade associado com procedimentos cirúrgicos).
- Tratamento de arritmias cardíacas.

Aqui, temos os nomes dos anestésicos locais (princípio ativo) disponíveis no mercado.

Assim, o **mecanismo de ação** dos anestésicos locais baseia-se em:

“Bloqueio reversível da condução nervosa quando aplicados a uma região circunscrita/específica do corpo”.

Nós sabemos que existem vários nervos na face, tais como o nervo mentoniano, infra-orbitário, lingual, bucal, entre outros. Além disso, sabemos que há as anestésias regionais, onde a solução anestésica será depositada próxima ao local de ramificação do nervo principal. E há as anestésias terminais infiltrativas, onde a solução anestésica, neste caso, será depositada próxima as terminações dos grandes nervos.

Porém, independentemente do tipo de anestesia, a função da anestesia é visar a interrupção da transmissão do impulso nervoso gerado a partir da ativação dos nociceptores.

Sabemos que nossa pele há receptores, onde estas terminações nervosas de neurônios, de fibras C e A δ , sendo estas as principais fibras envolvidas com a transmissão dolorosa. Essas fibras fazem a primeira sinapse no corno dorsal da medula, e daí partem neurônios pró-sinápticos que levam essas informações até regiões centrais, como o tálamo medial e lateral, e daí partem neurônios que vão levar a informação para o córtex cerebral.

Para que a sensibilidade dolorosa seja percebida no córtex cerebral ocorre a identificação/tradução da mesma. Assim, se essa informação que foi gerada por ativação nociceptiva não chegar ao córtex cerebral, a sensibilidade dolorosa não acontecerá.

Quando os nociceptores são estimulados? Quando existe a lesão dos tecidos e há liberação de substâncias mediadoras (substância/mediadores inflamatórias). Esses mediadores tais como a bradicinina, prostaglandina, leucotrienos, entre outros, irão estimular os nociceptores, sendo este uma estrutura neuronal que tem a capacidade de transformar o estímulo químico em estímulo elétrico. Assim, a partir da liberação de mediadores, estes irão estimular os nociceptores e o estímulo é transportado em estímulo neuronal que irá caminhar pelas fibras neuronais, A δ e C.

Contudo, o anestésico local tem como ação impedir/bloquear essa primeira transmissão neuronal. Ele irá atuar como uma barreira física sob as fibras A δ e C. Assim, devido ao bloqueio da transmissão neuronal não ocorre a estimulação dessa primeira sinapse e, também, da segunda sinapse. Com isso, essa informação não chega ao córtex cerebral e ela não será transmitida a sensação dolorosa.

Assim, esses nociceptores são sensibilizados pela ação de mediadores e esses nociceptores estimulados começa a haver uma descarga ou uma interação de vários potenciais de ação, sendo que estes fazem com que o estímulo caminhe sobre as fibras A δ e C. Da mesma forma que eles são sensibilizados, eles também podem ser desensibilizados por algumas substâncias, tal como as substâncias opióides, sendo que sua estimulação crônica leva à desensibilização.

Com isso, havendo a sensibilização, são gerados potenciais de ação que podem ter frequência diferentes e estas vão transmitir o grau de ativação desse primeiro neurônio que irá fazer sinapse com um segundo neurônio, chegando até a região talâmica.

Os anestésicos locais vão bloquear essa condução, esse impulso nervoso gerado a partir da estimulação dos nociceptores.

A participação dos neurônios se dá pela formação de potenciais de ação e a formação destes é conseqüentes do aumento da condutância de Na, e isso se dá por ativação dos canais de Na presentes na membrana (despolarização), seguida por uma fase de hiperpolarização, com abertura dos canais de K e depois uma fase de repolarização, restabelecendo gradiente químico e elétrico.

Se não houver esse primeiro evento associado ao PA, que é a abertura de canal de Na, nós não temos transmissão nervosa, transmissão de impulsos nervosos pela membrana neuronal.

Assim, o anestésico local age bloqueando a abertura desse canal de Na. Ele age como um antagonista competitivo de receptor, sendo este os canais de Na. Ele age como um antagonista competitivo de receptor, sendo este os canais de Na.

- A: Estado de repouso
- B: Fase de despolarização
- C: Fase de repolarização
- D: Fase de recuperação

Foi realizado alguns estudos experimentais que puderam identificar potenciais iônicos em um neurônio. Neste estudo, foi, utilizado um neurônio de uma lula gigante, sendo que o mesmo foi mantido em condições fisiológicas.

Com a estimulação elétrica há a formação de correntes iônicas direcionadas para o interior e para fora do neurônio. Removendo o Na desta solução, verificou-se que a corrente direcionada para o interior do neurônio desaparece. Na presença de um inibidor de canais de Na, também não era observado essa corrente direcionada para o interior da célula. Agora, na presença de um inibidor seletivo de canais de K, é observada para o interior da célula. Agora, na presença de um inibidor seletivo de canais de K, é observado uma não formação de corrente iônico para fora do neurônio.

Com isso, podemos concluir que esse estudo exemplifica muito bem o aparecimento de canais ou de corrente de Na direcionada para o interior da célula neuronal bem como corrente de K⁺.

Assim, o estímulo elétrico depende da abertura de canais de Na, bem como sua entrada para célula, e do aumento de K devido a sua abertura de canais, que levam a expulsão de íons K⁺.

Usos dos anestésicos locais.

- Para **aliviar a dor** (bloqueando a transmissão).
- Para **evitar o uso da anestesia geral** (reduzindo a mortalidade associada com procedimentos cirúrgicos).
- São empregados evitando ou tratando alguma **arritmia cardíaca**.

As principais **soluções anestésicas** no Brasil são: lidocaína, **pilocaína**, **mepivacaína** e **bupivacaína**, esta podendo ou não estar associado a um vasoconstritor (adrenalina, noradrenalina e felipressina).

Mecanismo de ação:

Causam um bloqueio reversível da condução nervosa quando aplicados a uma região circunscrita do corpo. Diferente do anestésico geral que atua no SNC. O anestésico local **impede que o estímulo doloroso chega até o SNC**.

Tipos de anestésias:

- **Anestésias regionais:** aplica-se em uma região nervosa maior, o nervo que irá inervar a região do procedimento (ramo maxilar, mandibular), geralmente é utilizado em procedimentos maiores.
- **Anestésias terminais:** aplica-se nos ramos terminais dos nervos, próximos ao local da intervenção.
- **Anestésias infiltrativas:** aplica-se no local próximo ao procedimento, ocorre em intervenções menores.

O anestésico local sendo administrado impedirá que ocorra a condução nervosa do estímulo, bloqueando a primeira sinapse, portanto, ocorre a atividade dos neurônios pré-sináptico até a primeira sinapse na medula em seguida ocorre um bloqueio impedindo que o estímulo doloroso chegue até o SNC.

O anestésico local, portanto, **impede** que seja deflagrado um **potencial de ação**, dessa forma, para impedir a formação do potencial, ocorre a **inibição dos canais de sódio**, portanto, os receptores dos anestésicos locais são os canais de sódio. É como se o anestésico local fosse **antagonista do canal de sódio**. Quando o canal de sódio está inativado, ao receber um estímulo elétrico ele não ativa, diferente de quando ele está fechado e se abre. Portanto, o anestésico local inativa o canal de sódio, ou causa o seu fechamento.

As fibras C e A delta são bastante sensíveis ao anestésico local. Essa sensibilidade está associada com o diâmetro menor e ao grau de mielinização, mas a fibra C é muito mais sensível, pois quanto maior é a mielinização, menor é o bloqueio. As fibras do tipo B pré-ganglionares autonômicas e simpáticas pós-ganglionares também são sensíveis, portanto, o anestésico não atua somente em fibra sensitiva, por isso uma intoxicação pode diminuir a frequência cardíaca, a frequência respiratória (efeitos adversos).

É importante lembrar, que todos os tipos de fibras estão susceptíveis ao bloqueio, mas esta susceptibilidade varia de acordo com o grau de mielinização, com a velocidade de condução e com o diâmetro. Como as fibras mielínicas transmitem o estímulo através dos nódulos de Ranvier, é necessário que o anestésico consiga bloquear 14 ou mais nódulos desses para que ocorra a redução da atividade.

Portanto, o bloqueio age tanto sobre funções autonômicas como sensitivomotoras.

Seqüência de bloqueio autonômica → sensibilidade térmica → sensibilidade dolorosa → tátil → pressão → vibração → proprioceptiva → motora.

A recuperação se dá na ordem inversa.

Tipos de anestésicos:

Existem dois tipos de anestésicos: Amida ou Éster.

O tipo éster está associado a várias regiões anafiláticas, por isso o tipo amida é mais usado.

Estruturas químicas dos anestésicos locais:

- Grupo lipofílico (anel benzeno) → necessário para ultrapassar a membrana celular.
- Cadeia intermediária (ligação com éster ou amida) → éster possui efeito maior porém é uma substância mais alérgica.
- Grupo hidrofílico (amina terciária) é a parte ionizável, portanto, em tecido inflado (pH ácido/base fraca) ela se ioniza impedindo a sua ação.
- Ésteres (-COO-): não sofrem metabolização hepática, são metabolizados pelas colinesterases plasmáticas, por isso sua duração do efeito é menor, tendo menor risco de toxicidade, contudo possui maior potencial alérgico, por isso não é tão utilizado.

Exemplos:

Cocaína; Benzocaína, Tetracaína; Procaína; Cloroprocaína; Propoxicaína.

▪ Amidas (-NHCO-) sofrem metabolização hepática, portanto a duração do seu efeito é maior, há maior risco de ocorrer toxicidade, mas um menor risco de ocorrer reações alérgicas. Exemplo:

- Xilidina: Lidocaína; Mepivacaína; Bupivacaína; Repivacaína; Etidocaína

- Toluidina: prilocaína; Articaína.

Os anestésicos locais são bases fracas, por isso, quando administrados em tecidos inflamatórios não possuem eficácia, pois nesse local, sofre ação do pH ácido, ficando ionizável e diminuindo a sua solubilidade. Em pH neutro ela se mantém na sua forma não ionizável.

Os anestésicos nos tubetes estão em sua forma aquosa e como já se sabe, é uma base fraca, portanto, possuem baixa solubilidade, por isso eles foram associados ao cloro formando um **sal de cloreto**, isso para aumentar a solubilidade e a estabilidade do fármaco evitando possíveis precipitações, o que poderia gerar algum erro.

Quando o anestésico é administrado ele entra na forma de cloreto, portanto, em sua forma ionizada, com a ação tamponante, o fármaco passa para a forma de base não ionizada aumentando a sua solubilidade, podendo permear as células. Por isso que em tecidos inflamatórios há uma menor eficácia, a grande quantidade de mediadores inflamatórios reduzem o pH e os sistemas de tamponamento não consegue mantê-lo deixando o medicamento na forma ionizada.

Vias de administração

São administrados no local das fibras a serem bloqueadas.

Técnicas anestésicas:

1. Aplicação superficial:

Na pele intacta a absorção é pequena, na pele lesionada a absorção é mais rápida pois a circulação é maior. Essa aplicação é feita através da administração tópica.

Benzocaína, **Lidocaína** e **Tetracaína** → São úteis nesse caso

2. Infiltração e bloqueio nervoso:

Na odontologia utiliza-se esse método em casos de tratamento intracanal e subperiosteal.

Lidocaína, Prilocaína; Mepivacaína; Bupivacaína (possui alta duração anestésica mas com diversos efeitos adversos).

3. Anestesia espinal:

A anestesia é aplicada no espaço subaracnóide, abaixo do diafragma.

Nesse caso utiliza-se a **tetracaína**.

Bloqueio Epidural: aplica-se no espaço entre a duramáter e o tecido conjuntivo que reveste o canal vertebral. É uma forma mais lenta e necessita de uma maior quantidade de anestésicos. Nesse caso, utiliza-se a bupivacaína, rapivacaína e lidocaína.

Essas duas técnicas não são utilizadas no consultório odontológico, ocorrendo geralmente em cirurgias obstétricas.

Os anestésicos locais não dependem da absorção e da distribuição para produzir o seu efeito, até porque **seu efeito deve ocorrer antes da absorção**, ou seja, o efeito ocorre quando o anestésico chega na célula. Se a molécula anestésica, for absorvida, ela vai sair do local onde se deseja que ocorra o efeito e será distribuída, por isso que **a absorção e a distribuição determinam o fim do efeito anestésicos**, além de poderem causar uma toxicidade sistêmica, principalmente nos tecidos altamente perfundidos (sistema cardíaco e o SNC).

Fatores que podem favorecer a absorção:

- A **dose utilizada**: quanto maior é a dose, maior é a captação neuronal e maior é a absorção, portanto, maior probabilidade de causar toxicidade.
- O **local da injeção**: áreas muito vascularizadas causam uma absorção maior, esse fator pode ser evitado utilizando vasoconstritor como adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, felipressina (não possui receptor no coração).

Portanto, **as substâncias vasoconstritoras diminuem a absorção e aumentam o efeito do anestésicos**, pois **diminuem a velocidade do fluxo local e aumentam a captação neuronal**. Essa associação, causando aumento do efeito só é válido para anestésicos de duração média ou curta como procaína, lidocaína e mepivacaína. Já **medicamentos** como bupivacaína e etidocaína, **que já possuem um efeito prolongado**, os vasoconstritores não aumentam ainda mais esse efeito, mas geralmente **estão associados para evitar a toxicidade**.

Excreção

É feita através do rim. Ocorre a filtração e a eliminação pela urina.

Quando o fármaco ganha a circulação, ele é metabolizado no próprio plasma pelas colinesterases (ésteres) ou no fígado (amidas), no rim é filtrado e eliminado.

Toxicidade sistêmica

Quando o anestésico local é administrado em altas concentrações, em tecido inflamados, ou acidentalmente aplicou-se no vaso sanguíneo (intra-vascular) ou intraneuronal, pode ocorrer **depressão da atividade neuronal** devido a concentrações excessivas da droga no sangue.

Os **principais efeitos adversos** ou risco são: **convulsões, depressões respiratórias, colapso cardiovascular**. Isso ocorre pois o anestésico impede que a despolarização da membrana ocorra. Mas pode ser evitado administrando-se a menor quantidade de dose suficiente para produzir o efeito, utilizando técnicas de aplicação adequada e soluções contendo vasoconstritores.

O anestésico local no coração diminui a frequência cardíaca e no pulmão causa broncoconstrição (depressão respiratória).

No SNC o anestésico local chega rapidamente, pois é altamente perfundido, causando inicialmente sonolência, atordoamento, distúrbio auditivo, viscerais e inquietação. Se o nível plasmático continuar a aumentar, pode causar convulsões, pois ocorre depressão das vias corticais inibitórias, possibilitando a atividade dos componentes excitatórias sem nenhuma oposição.

Em **maiores concentrações**, ocorre depressão tanto das vias inibitórias como excitatórias, ou seja, **causa uma depressão generalizada do SNC**, podendo causar a morte.

As convulsões, quando autolimitadas, pode tratar delas com ventilação com suporte e proteção do paciente contra lesões corporais. **Em casos de convulsões internas**, com risco de ocorrer hipóxia, pode-se intervir farmacologicamente, com medicamento que age sobre os canais de cloro no sistema nervoso promovendo a hiperpolarização aos neurônios, nesse caso **utiliza-se medicamentos como diazepam, midazolam ou barbitúricos como tiopental de ação curta e dose baixa.**

No sistema cardiovascular, o anestésico local age sobre nervos autônomos e sobre a membrana do músculo cardíaco e do músculo liso e vascular; causando uma dilatação arteriolar desestabilizando a atividade cardíaca; podendo gerar a uma hipotensão que pode evoluir para um **colapso circulatório** e conseqüentemente a morte. Isso ocorre após doses altas e ocasionalmente após baixas doses.

Em casos de reações tóxicas graves, o tratamento é tentar reverter os distúrbios. As mortes associadas com o anestésico local estão relacionadas com a anóxia tecidual, que pode ser revertido com um suporte ventilatório apropriado, e de agentes simpatomiméticos como adrenalina, ou de atropina ou bretilio (antiarrítmico). Pode-se fazer a ressuscitação cardiopulmonar em caso de parada respiratória e/ou cardíaca.

Alguns anestésicos locais causam toxicidade no sangue. Por exemplo, **a prilocaína em altas concentrações forma o metabólico toluidina** que pode converter a hemoglobina em metemoglobina, **deixando o paciente cianótico** com sangue cor chocolate e com dificuldade de oxigenar os tecidos podendo causar quadros isquêmicos. **O tratamento é feito através de compostos redutores com azul de metileno ou ácido ascórbico** que reverterem a metemoglobina em hemoglobina.

Ocorre com baixa freqüência **reações alérgicas**, sendo mais comum com o uso de ésteres. O **tratamento** é através do **anti-histamínico**. Essas reações alérgicas que ocorrem raramente são devido ao anestésico e sem devido a algum composto da solução, dessa forma, eles causam erupções urticartiformes, exantema eritematoso entre outras respostas dermatológicas.

Os anestésicos locais também podem gerar lesões em nervos periféricos, através da injeção intraneuronal, levando a um aumento da concentração intracelular do anestésico local causando aumento da pressão hidrostática gerando uma lesão física direta. Pode causar necrose local do tecido muscular esquelético próximo ao local da injeção, sendo revertida após algumas semanas. Podem reduzir a síntese de colágeno retardando a cicatrização. E podem causar respostas teciduais irritantes, causando ou intensificados pelos vasoconstritores, nesse caso, a dor pós-operatória e maior.

Os anestésicos também podem causar reações idiossincráticas, que é uma resposta anormal ou atípica, geralmente, sendo geneticamente associada, sendo imprevisível na maioria dos casos e mais freqüentes em doses altas. Na odontologia, essa reação ocorre devido a ansiedade do paciente de aplicação intravascular acidental.

Uso dos anestésicos locais durante a gravidez:

Editocaína e lidocaína: não devem ser utilizados (Grupo B de risco).

Bupivacaína adrenalina e mepivacaína: só utilizado em casos de que o benefício justifica o risco (grupo C de risco).

O anestésico local quando utilizado pelas grávidas chega até o feto podendo causar bradicardia e depressão respiratória, sendo mais susceptíveis no final da gestação.

7. Fármacos Ansiolíticos

O que são esses fármacos ansiolíticos? Para que eles servem? Os cirurgiões dentista prescrevem ou não ansiolíticos?

Fármacos ansiolíticos são fármacos administrados para o controle da **ansiedade**. Mas o que é a ansiedade?

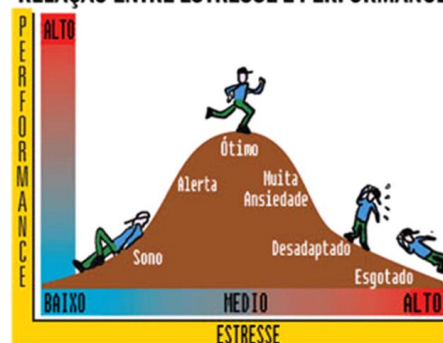
Ansiedade é um **estado** desagradável de **tensão**, **aprensão** ou **inquietação**, uma emoção semelhante ao medo. Agora, quando essa ansiedade, essa tensão atrapalha o convívio social, é o sinal de que o paciente apresenta distúrbio de ansiedade e para isso é aconselhável a administração de ansiolíticos.

A fonte de perigo é incerta ou desconhecida. Além disso, a natureza da ansiedade é uma resposta normal do medo:

- Comportamentos defensivos
- Reflexos autônomos
- Despertar
- Vigilância
- Secreção de corticosteróides
- Emoções negativas

Observação: Há uma ativação do sistema simpático.

RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE E PERFORMANCE



Nos estados ansiosos há reações de maneira antecipada, que acaba interferindo com as atividades produtivas normais.

Dentre os distúrbios da Ansiedade incluem:

- Distúrbio do pânico
- Da ansiedade generalizada
- Obsessivo-compulsivo
- Distúrbio do stress agudo
- Distúrbio do stress pós-traumático
- Fobia social
- Distúrbios da ansiedade decorrente de condição clínica geral



Com isso, temos os fármacos ansiolíticos que vão tratar destes distúrbios.

Quando pensamos na utilidade destes fármacos na odontologia, devemos relacionar a ansiedade frente a uma resposta emocional a um perigo potente ou real, relacionada a procedimentos específicos ou simples visita a consultório dentário, bem como do medo de anestesia, da dor, da aversão a agulha ou ao som da broca.

Na maioria das vezes, não é necessário fazer uso de medicamentos; basta lançar mão do diálogo com o paciente, procurando acalmá-lo. Neste caso, os ansiolíticos não são recomendados, uma vez que atuam no SNC e podem ocasionar efeitos colaterais.

Assim, podemos detectar os sinais e sintomas de um paciente frente a um distúrbio de ansiedade, sendo estes:

- Taquipnéia; Taquicardia; Elevação da pressão arterial; Palpitação
- Palidez; Sudorese nas palmas das mãos
- Tremores; Aumento da tensão postural
- Verborrêia ou Dificuldade de comunicação

Tudo isso são alterações fisiológicas relacionadas com a ativação do sistema nervoso simpático (liberação de adrenalina).

Contudo, a utilidade de ansiolíticos na odontologia é para pré-medicação ao paciente nervoso ou apreensivo, sendo de uso e avaliação:

Do paciente

Das circunstâncias clínicas

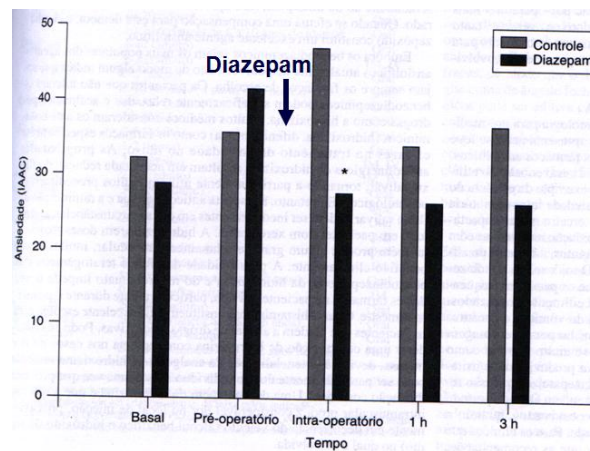
Do comportamento do dentista junto ao paciente

Da via de administração

Das propriedades do fármaco

Da farmacocinética do fármaco

Os ansiolíticos são fármacos que podem ser prescritos justamente com anti-depressivo, um anti-convulsivante. Quando pensamos em ansiedade, pensamos em alterações comportamentais, assim como pensamos em depressão. Assim, a ansiedade e a depressão ocorrem juntas, apesar de ambas terem mecanismo de ação diferente, embora um auxilia o outro.



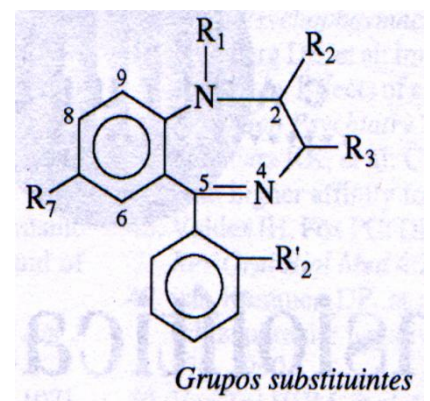
Aqui, temos um gráfico mostrando a ansiedade e parâmetros pré e pós-operatórias. Neste caso, esse ensaio foi feita para extração de terceiro molar em um paciente ansioso e foi prescrito **Diazepam**, que é um ansiolítico. Temos um nível basal, pré-operatório e intra-operatório onde nesta podemos verificar que sua ansiedade cai devido a administração do fármaco no pré-operatório.

Mas afinal, quem são esses fármacos ansiolíticos? Que tipo de fármaco tem atividade ansiolítica?

Um grande grupo grande de fármacos ansiolíticos são os Benzodiazepínicos; grupo este de maior atividade ansiolítica. Assim, todos os fármacos do grupo dos Benzodiazepínicos com atividade psicofarmacológica possuem um grupo eletronegativo em R7.

O principal benzodiazepínico que foi descoberto (1961) foi o clordiazepóxido. Este, atualmente, quase não é mais prescrito, porque hoje temos fármacos ansiolíticos de última geração, que causam bem menos efeitos colaterais que o clordiazepóxido.

Assim, os benzodiazepínicos tem uma estrutura padrão, uma estrutura geral, onde a medida em que vai incorporando radicais nas posições R1, R2...R7, vai mudando o nome do fármaco, bem como a farmacocinética do mesmo.



Porém, dependendo do radical que estiver na posição R7, o radical irá conferir as propriedades farmacológicas dos benzodiazepínicos.

Assim, se na posição R7 tivermos:
Cl: ótima atividade farmacológica (é o ideal)
Br: fraca atividade farmacológica.
NO2: propriedades anticonvulsivantes
H ou metil (CH3): fraca atividade.

Assim, dentre os fármacos com atividade ansiolítica, temos:

- Priazolam**
- Midazolam**
- Alprazolam**
- Diazepam**
- Lorazepam**
- Clordiazepóxido**

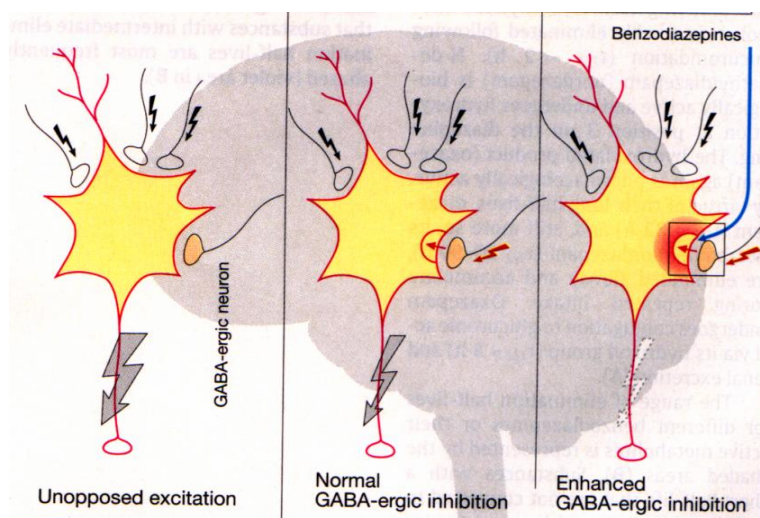
Eles diferem em suas propriedades farmacocinéticas, farmacológicas, dependendo do radical na posição R7.



Para um fármaco ser considerado um benzodiazepínico, ele tem que ter algumas características. Assim, as propriedades dos benzodiazepínicos são:

- Ansiolíticos**
- Anticonvulsivantes**
- Sedativa**
- Relaxante muscular**

Os benzodiazepínicos irão agir aonde?



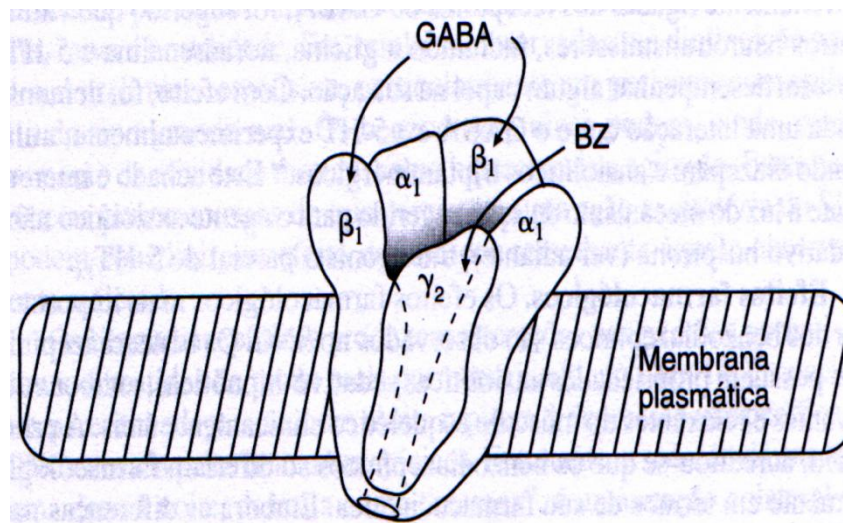
Os benzodiazepínicos vão agir em um receptor, no receptor GABA A. O que significa ter o receptor gaba A e estimular esse receptor? O que vai acontecer com o neurônio quando tem uma estimulação gabaérgica? Para recordarmos, o que acontece com um

neurônio quando tem uma estimulação adrenérgica? Ele despolariza. E quando sofre uma estimulação colinérgica? Também irá despolarizar.

Assim, tanto a estimulação adrenérgica quanto colinérgica, irão promover despolarização da membrana. Mas o que acontece quando um neurônio sofre uma estimulação gabaérgica?

A neurotransmissão gabaérgica é uma neurotransmissão inibitória, ela não causa despolarização. Então, quando um neurônio sofre estimulação gabaérgica, esta irá causar uma hiperpolarização. E o que acontece quando o benzodiazepínico se liga no receptor gabaérgico? Ele irá potencializar essa inibição gabaérgica.

Mas então, como é esse receptor gabaérgico? Que tipo de receptor é esse?



*BZ₁ – Ligado ao sono
BZ₂ – Ligado a cognição e função motora
Heterogeneidade – diversos efeitos farmacológicos*

Ele é do tipo canal iônico semelhante ao receptor nicotínico. O receptor gaba tem 5 subunidade: 2 β 1, 2 α 1 e 1 γ 2.

A ligação do gaba se dá na subunidade β 1. Já a ligação do benzodiazepínico se dá na subunidade γ 2. Mas o que é o **gaba**?

O gaba é um neurotransmissor ácido, chamado de **ácido γ aminobutírico**.

Assim, temos o gaba se ligando no receptor gabaérgico e o benzodiazepínico também se ligando no receptor gabaérgico.

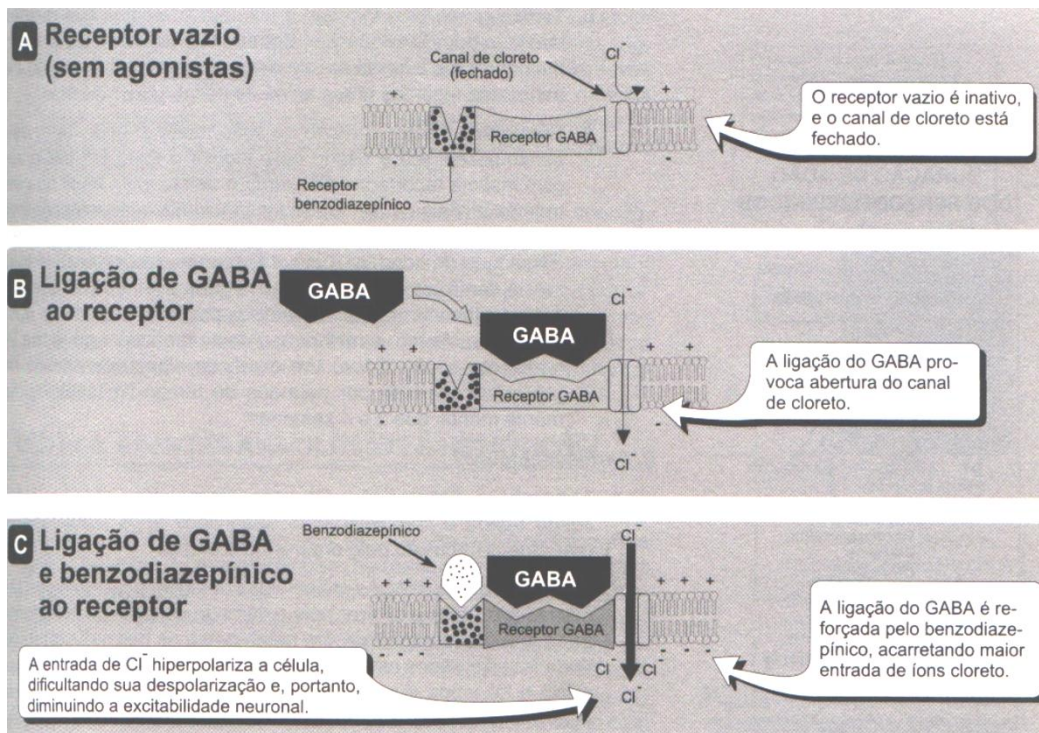
Existe uma porção em uma subunidade do receptor gabaérgico que tem afinidade ao benzodiazepínico. Esta porção tem dois tipos de receptor de benzodiazepínico: BZ1 e BZ2, sendo que estes estão na subunidade γ 2. Ou seja, na subunidade γ 2 do receptor gaba há dois tipos de ligação para os benzodiazepínicos.

Há fármacos que se ligam ativando BZ1, que são fármacos que estão ligados ao sono. Os fármacos que se ligam a BZ2 são fármacos ligados a cognição e função motora, onde já sabemos que uma das propriedades dos benzodiazepínicos é que eles são relaxantes musculares.

Por isso, os benzodiazepínicos têm uma heterogenicidade de efeitos farmacológicos. Isso porque, tem diferentes receptores, cada um ativa um receptor e tem função efetora em um órgão alvo.

Resumindo

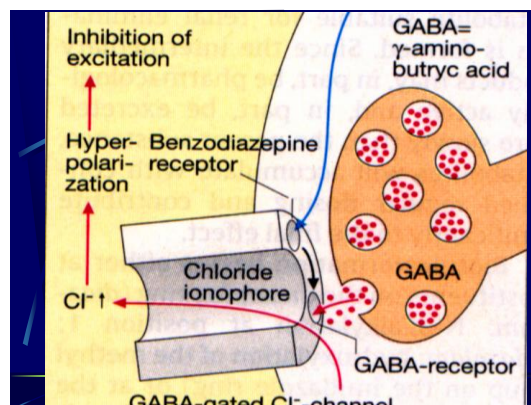
O receptor do benzodiazepínico está junto com o receptor do gaba. Nessa estrutura do receptor gaba tem um sítio ativo, uma porção do receptor onde o benzodiazepínico se liga que é a porção $\gamma 2$. Nessa porção $\gamma 2$, existem dois sítios de ligação diferentes onde os benzodiazepínicos podem se ligar BZ1 e BZ2.



O benzodiazepínico ativa a subunidade $\gamma 2$. Quando o benzodiazepínico se liga ao receptor, ele proporciona uma potencialização da entrada de Cl^- na célula. Então, ele promove um aumento da frequência de abertura do canal, mas não altera a condutância ou tempo médio de abertura. Assim, os benzodiazepínicos potencializam a entrada de Cl^- e com isso há uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica.

Dessa forma, esse é o mecanismo de ação dos benzodiazepínicos: eles irão atuar no receptor gaba, potencializando a ação desse receptor. Com isso, há uma maior entrada de Cl^- na célula e isso irá induzir uma hiperpolarização, ou seja, efeito inibitório da ação celular.

Observação: Os benzodiazepínicos não induzem a ligação da gaba.



Aqui, temos uma varicosidade, com as vesículas lotadas de gaba. O gaba se liga ao receptor gaba, promovendo um aumento da entrada de Cl^- na célula, ativando esse canal iônico. O benzodiazepínico vai se ligar na porção $\gamma 2$ do receptor gaba, induzindo

ainda mais a entrada de Cl na célula, promovendo hiperpolarização, inibindo a excitação neuronal, sendo este o mecanismo de ação dos benzodiazepínicos.

Contudo, dentre os efeitos farmacológicos, temos:

- Redução da ansiedade e da agressão.
- Sedação e indução do sono (induz a pessoa a pegar no sono mais rápido)
- Redução do tônus muscular e da coordenação.
- Efeito relaxante, uma vez que o tônus muscular de uma pessoa ansiosa encontra-se contraído.
- Efeito anticonvulsivante
- Amnésia anterógrada: a partir do momento em que o paciente tomou o medicamento ele não consegue lembrar de mais nada.
- SNC: sistema respiratório e cardiovascular.
- Os benzodiazepínicos são utilizados como adjuvante na anestesia, na sedação. Embora o paciente permaneça acordado durante os procedimentos odontológicos, ele não consegue recordar do ocorrido após ter sido medicado.

Farmacocinética

Diferenciam as ações farmacológicas



Tabela 37.1 Características dos benzodiazepínicos no homem

Fármaco(s)	Meia-vida do composto de origem (h)	Metabólito ativo	Meia-vida do metabólito (h)	Duração total da ação	Uso(s) principal(ais)
Triazolam, ^a midazolam	2-4	Derivado hidroxilado	2	Ultracurta (< 6 h)	Hipnótico O midazolam é usado como anestésico intravenoso
Zolpidem ^b	2	Não há	-	Ultracurta (~ 4 h)	Hipnótico
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8-12	Não há	-	Curta (12-18 h)	Ansiolítico, hipnótico
Alprazolam	6-12	Derivado hidroxilado	6	Média (24 h)	Ansiolítico, antidepressivo
Nitrazepam	16-40	Não há	-	Média	Hipnótico, ansiolítico
Diazepam, clordiazepóxido	20-40	Nordazepam	60	Longa (24-48 h)	Ansiolítico, relaxante muscular O diazepam é usado via intravenosa, por anticonvulsivante
Flurazepam	1	Desmetilflurazepam	60	Longa	Ansiolítico
Clonazepam	50	Não há	-	Longa	Anticonvulsivante, ansiolítico (especialmente mania)

^aTriazolam foi retirado de uso no Reino Unido em decorrência dos efeitos colaterais.

^bZolpidem não é benzodiazepínico, mas atua no mesmo sítio. A zopiclona é semelhante.

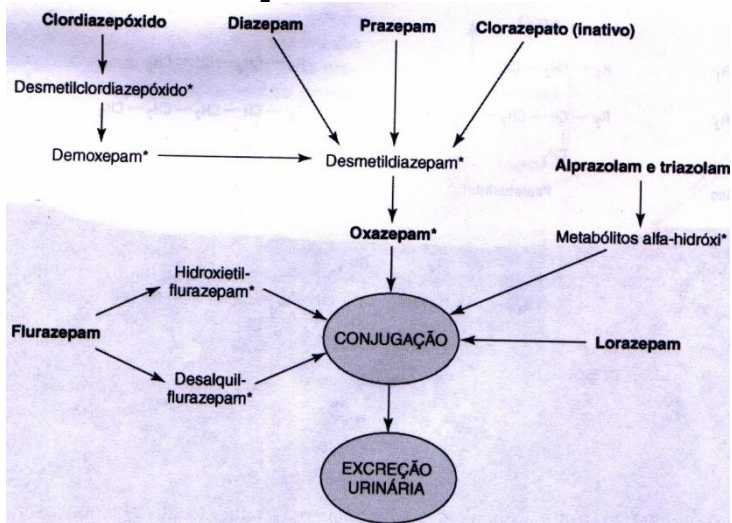
ais são os fármacos que tem metabólitos ativos?

Qu

Triazolam (Hipnótico); Midazolam (ansiolítico intravenoso); Diazepam e Lorazepam (atividade ansiolítica e hipnótica). Devido ao fato destes fármacos terem metabólitos ativos, eles tem ação mais prolongada. O Triazolam tem atividade curta, mas se comparada com outras de curta duração ele tem uma atividade um pouco maior, porque ele tem metabólito ativo.

Observação: Os fármacos mais novos têm o metabólito ativo.

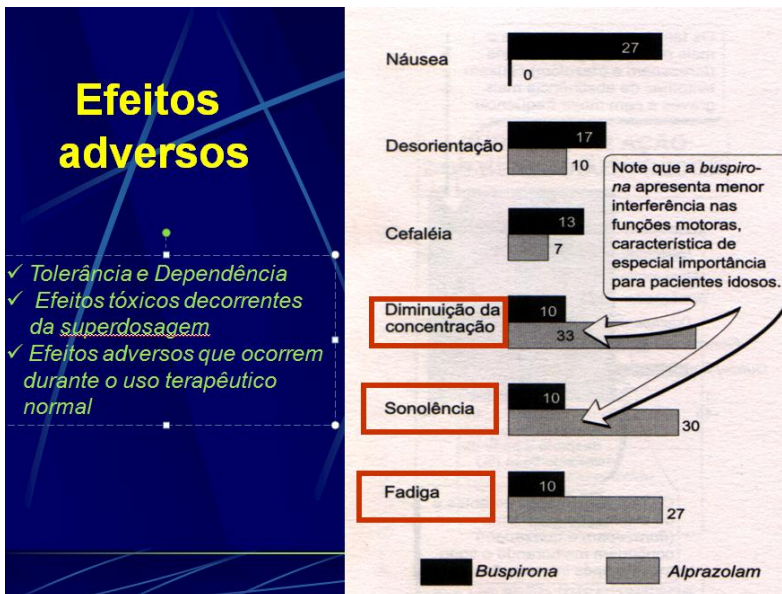
Biotransformação dos Benzodiazepínicos



Pode ocorrer efeitos tóxicos dependendo da superdosagem. Pode ocorrer, também, efeitos adversos, bem como tolerância e dependência. Porém, o que é tolerância?

Tolerância significa que o receptor está dessensibilizado. Exemplo: é administrado a um paciente 20mg de um fármaco. Chega um determinado momento em que esses 20mg não estão mais respondendo ao tratamento. Assim, aumenta-se a concentração para 30, 40, 50mg, mas mesmo assim não há resposta.

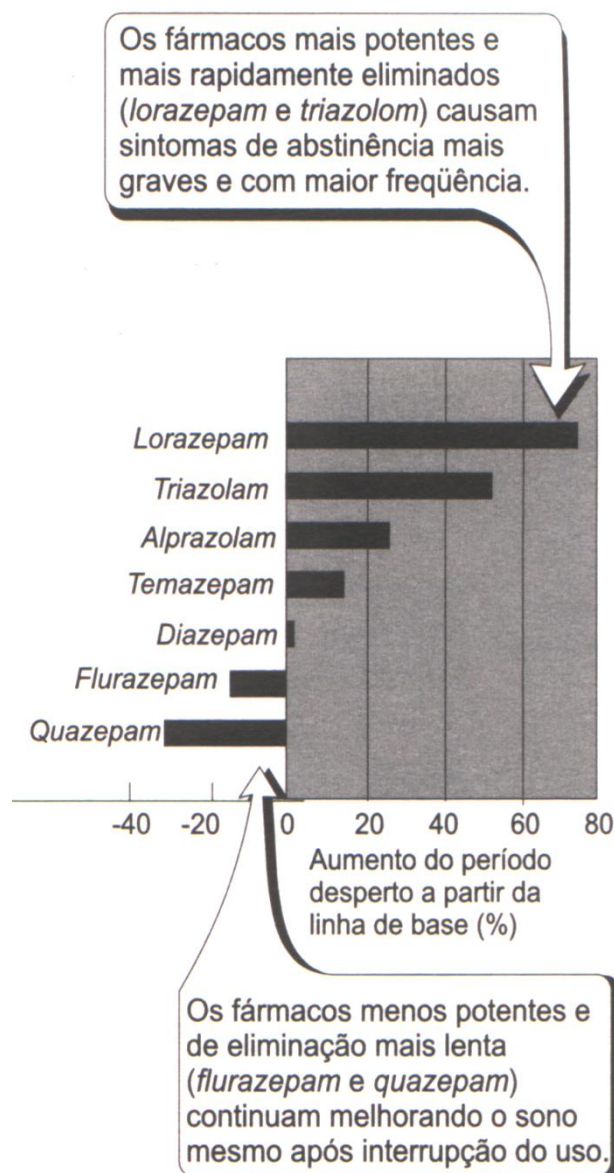
Já a dependência, temos a física e a psicológica, já que é um fármaco que atua no SNC.



Nesse gráfico, temos o efeito da Buspirona que é um fármaco ansiolítico, mas não é um benzodiazepínico, e temos o Alprazolam, que é um benzodiazepínico. Com isso, podemos perceber que os efeitos mais pronunciados dos benzodiazepínicos são a diminuição da concentração, sonolência e fadiga.

Então, essa tolerância é bem pronunciada. Assim, o essencial é utilizar doses progressivas do fármaco para se atingir o efeito desejado. Agora, se a dose desejada for ultrapassada é porque houve uma dessensibilização do receptor (tolerância). Já a dependência é obtida quando se suspende bruscamente o tratamento, por semanas ou meses, causando aumento dos sintomas da ansiedade.

Então, os benzodiazepínicos, assim como os anti-depressivos são medicamentos que não podem ser retirados bruscamente. Assim, é recomendado diminuir as doses até que o paciente não sinta mais a dependência física do fármaco.



Observação: Os fármacos menos potentes e de eliminação mais lenta, não apresentam dependência tão pronunciada.

A diferença entre dependência física e psicológica é que a **dependência física** são as **manifestações fisiológicas** que o paciente sente por causa da retirada do fármaco. Já

a **dependência psicológica** é a **vontade de sentir as sensações** que o fármaco proporciona ao paciente.

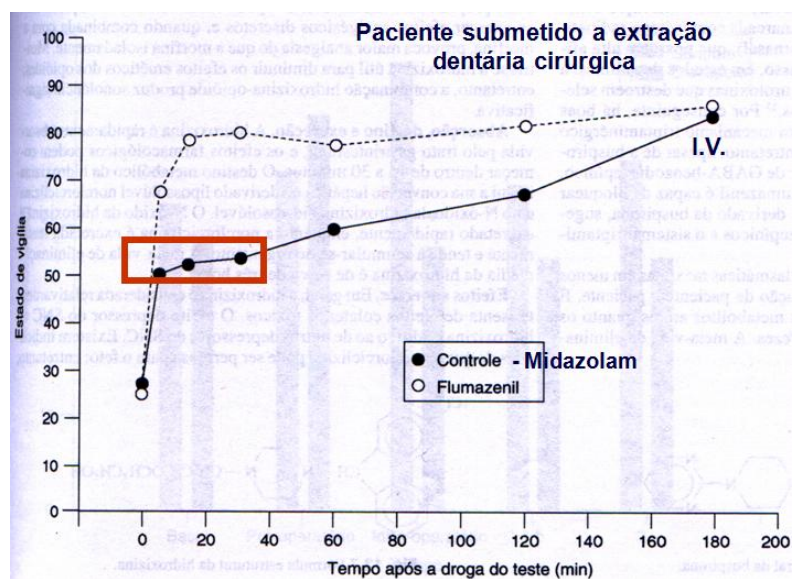
Observação: O que acontece com o receptor para que ele seja dessensibilizado? Existem no organismo algumas proteínas intracelulares que se forem ativadas na via de sinalização intracelular, elas inibem que o receptor continue sendo ativado.

Contudo, deve-se evitar a retirada brusca do fármaco para não causar a síndrome da abstinência.

Midazolam

Ansiolítico, sedativo, anticonvulsivante, relaxante muscular e amnésia

Curta duração de ação
Pouca irritação no local
Amnésia anterógrada



O Midazolam é um fármaco de ação benzodiazepínica utilizada na odontologia, ele é um fármaco com atividade ansiolítica, sedativa, anticonvulsivante, relaxante muscular e induz amnésia anterógrada.

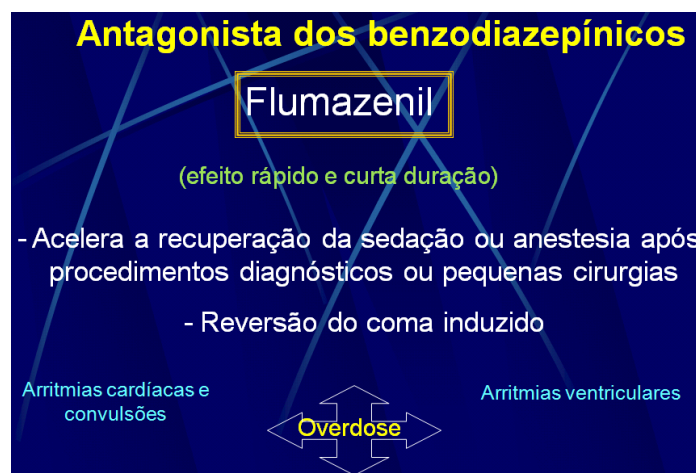
Estruturalmente, ele tem um anel aberto que confere à esses fármacos a hidrossolubilidade. Quando ele é administrado endovenosamente, ele se torna lipossolúvel, porque esta facilita uma absorção mais rápida do fármaco, isso porque o seu anel midazólico se fecha, tornando-o lipossolúvel.

Temos um fármaco que é o **antagonista dos benzodiazepínicos**, sendo ele o **Flumazenil**. É como se o paciente não tivesse recebido nada. Porque se antagoniza o efeito dos benzodiazepínicos; aumentando o estado de vigília do paciente. E, o midazolam, quando administrados intravenosamente no início da cirurgia, diminui o estado de vigília, ou seja, induz a sedação do paciente, que perdura por aproximadamente 40 minutos. Com o passar do tempo, o efeito vai cessando por um fármaco de curta duração.

Assim, o Flumazenil tem efeito rápido e de curta duração. Ele acelera a recuperação da sedação ou anestesia após procedimentos diagnósticos ou pequenas cirurgias. Além de promover reversão de coma induzido. Em casos de overdose, pode causar

arritmias cardíacas e convulsões, bem como arritmias ventriculares (distúrbios cardiovasculares).

Observação: **não** é aconselhável **prescrever** o **midazolam** para **idosos** devido ao fato de causar relaxamento muscular muito grave.



Existem alguns fármacos que não atuam no SNC e tem **atividade ansiolítica**. Ou seja, drogas com atividade ansiolítica não-benzodiazepínica. São eles:

Anti-histamínicos – Hidroxizina

Drogas bloqueadoras dos receptores β -adrenérgico – Propranolol

O propranolol é considerado um fármaco com atividade ansiolítica, pois ele é uma droga simpatolítica, ou seja, um antagonista adrenérgico. Com isso ele diminui a atividade simpática.

Meprobamato – produz certa dependência

Tem uma atividade ansiolítica bem antiga, bem próxima do clordiazepóxido, porém não é muito utilizado porque causa dependência com uma certa facilidade.

Contudo, tais fármacos tem atividade ansiolítica, mas não são benzodiazepínicos, não atuam no SNC; não causa sedação.

Além destes fármacos, temos a **Buspirona**, que não apresenta propriedade depressora do SNC, anticonvulsivantes e relaxante muscular. Ela atua como agonista parcial dos receptores 5-HT (serotonina) e também, atua em receptores de D2 (dopamina) cerebrais. A Buspirona **diminui o tônus serotoninérgico**.

Ou seja, a Buspirona é um ansiolítico não-benzodiazepínico, que dentre todas as propriedades benzodiazepínicas, ela **apenas possui a atividade ansiolítica**.

Como já mencionada, ela atua no receptor da serotonina e dopamina; não atuando no receptor gaba e nem no receptor benzodiazepínico. Porém, uma desvantagem da Buspirona é que ela tem um efeito lento. Para causar atividade ansiolítica ela demora mais de duas semanas. Isso significa que o paciente apenas irá perceber os seus efeitos duas semanas após a administração do medicamento.

Além disso, ela também não causa amnésia anterógrada.

Contudo, por todas as suas propriedades, a Buspirona pode ser utilizada em idosos porque ela não causa relaxamento muscular, principalmente, ao contrário do Diazepam.

Ainda, além da Buspirona, temos o Zolpidem e Zoleplon que também são ansiolíticos não benzodiazepínicos. Eles atuam no receptor BZ1, que está ligada ao sono. Assim, são indutoras do sono, além de pertencerem ao grupo dos **hipnóticos**, assim **como os barbitúricos**.

Quadro 22.3 Doses de fármacos comumente utilizados para sedação e hipnose

Sedação		Hipnose	
Fármaco	Dose	Fármaco	Dose (ao Deitar)
Alprazolam (Xanax)	0,25-0,5 mg 2-3 vezes ao dia	Hidrato de cloral	500-1.000 mg
Buspirona (BuSpar)	5-10 mg 2-3 vezes ao dia	Estazolam (proSom)	0,5-2 mg
Clordiazepóxido (Librium)	10-20 mg 2-3 vezes ao dia	Flurazepam (Dalmane)	15-30 mg
Clorazepato (Tranxene)	5-7,5 mg duas vezes ao dia	Lorazepam (Ativan)	2-4 mg
Diazepam (Valium)	5 mg duas vezes ao dia	Quazepam (Doral)	7,5-15 mg
Halazepam (Paxipam)	20-40 mg 3-4 vezes ao dia	Secobarbital	100-200 mg
Lorazepam (Ativan)	1-2 mg uma ou duas vezes ao dia	Temazepam (Restoril)	7,5-30 mg
Oxazepam (Serax)	15-30 mg 3-4 vezes ao dia	Triazolam (Halcion)	0,125-0,5 mg
Fenobarbital	15-30 mg 2-3 vezes ao dia	Zaleplon (Sonata)	5-20 mg
Prazepam (Centrax)	10-20 mg 2-3 vezes ao dia	Zolpidem (Ambien)	5-10 mg

Usos terapêuticos dos benzodiazepínicos na odontologia

Para induzir sedação mínima ou moderada e dependendo do paciente, do procedimento realizado.

- História de ansiedade ou fobia dentária
- Previsão de procedimento traumático ou prolongado
- Presença de condições médicas potencialmente agravadas por estresse, como cardiopatia isquêmica, hipertensão lábil ou asma brônquica induzida por estresse.
- Presença de condições médica que afetam a capacidade de coordenação do paciente
- Presença de comportamento cognitivo, como aqueles observados em demências ou patologias neurológicas associadas a retardo psicomotor
- Presença de disfunção motora
- Presença de necessidades especiais
- Pacientes pediátricos não-cooperativos

Contra indicação dos Benzodiazepínicos

Gestantes (primeiro trimestre e ao final da gestação)

Portadores de glaucoma de ângulo estreito

Portadores de miastenia grave

Crianças com comprometimento físico ou mental severo

História de hipersensibilidade aos benzodiazepínicos

Insuficiência respiratória

Apnéia do sono

Dependentes de drogas depressoras do SNC

Quadro 40.2 Doses e parâmetros clínicos de fármacos empregados no manejo da ansiedade de pacientes adultos, submetidos a procedimentos odontológicos

Nome	Doses (mg)	Vias	Início de efeito (min) ^a	Duração (min)
Diazepam	5-20	VO	30-60	> 1.440
	2-5	IV	3-10	120-360 ^b
Midazolam	7,5-15	VO	10-30	60-120
	2,5-5 ^c	IV	3-5	60-120 ^b
	5 ^d	IM	30-60	120-360
Lorazepam	1-4	VO	60-120	360-480
Triazolam	0,25-0,5	VO	60	360-420
Alprazolam	0,5-1	VO	60	
Prometazina	25-50	VO	60-120	120-360
	25-50	IM	60-120	120-360
Hidroxizina	50-100	VO	30-60	240-360
	25-100	IM	30-60	240-360
Propranolol	40-80	VO	60	720

^aPeríodo de administração prévia ao procedimento.

^bTempo médio de sedação: 45-60 minutos.

^cDose inicial de 0,5-2 mg, repetida a cada 2-3 minutos, até obtenção do efeito desejado, em sedação moderada; dose total usual de 2,5-5 mg.

^dDose de 0,07-0,08 mg/kg em sedação pré-operatória.



Finalmente, a interação medicamentosa pode ocorrer:

Bloqueadores de receptor de histamina H2.

Cimetidina:

Aumenta a biodisponibilidade por inibição das enzimas hepáticas:

Midazolam:

Diltiazem

Verapamil

Itraconazol

Cetoconazol

A Cimetidina rouba bastante enzimas hepática, ou seja, citocromo P-450. Então, ela irá agir sobre o Midazolam e esta irá ter biodisponibilidade aumentada, porque ao invés de ser metabolizado, ele ficará por um tempo maior ativo no organismo, por não sofrer metabolização por causa da Cimetidina.

Fumantes inveterados são resistentes as propriedades depressora do SNC dos Benzodiazepínicos.

Propriedades anticolinérgicas fracas- benzodiazepínicos.

Fatores para a escolha de uma droga ansiolítica pelo dentista

Seleção de acordo com a farmacocinética

Dependendo do tratamento específico

Necessidades clínicas do paciente:

Idoso; Especiais; Toma medicamento; Fumante; Sedação.

Perguntas de prova:

▪ Um estudante de Odontologia de 22 anos de idade deve fazer uma apresentação diante de seus colegas de classe. Sente-se muito ansioso e relata que, numa apresentação anterior, a sudorese e as palpitações que acompanharam o medo do palco foram tão intensas que ele foi incapaz de concluir a sua apresentação. Qual dos seguintes fármacos pode aliviar seus sintomas sem produzir sonolências e porque?

- a) Alprazolam
- b) Zaleplon
- c) Hidrato de Cloral
- * d) Propanolol
- e) Diazepam

Resolução:

É um fármaco anti-hipertensivo indicado para o tratamento e prevenção do infarto do miocárdio, da angina e de arritmias cardíacas. Pode ser utilizado associado ou não à outros medicamentos para o tratamento da hipertensão. É um bloqueador-beta adrenérgico.

Este fármaco compete, de forma específica, com agentes estimuladores de receptores b-adrenérgicos, pelos receptores disponíveis. Quando o acesso aos sítios receptores b-adrenérgicos é bloqueado pela ação deste medicamento, as respostas cronotrópicas, inotrópicas, e vasodilatadora do estímulo b-adrenérgico são proporcionalmente diminuídas. diminui a frequência cardíaca e a pressão arterial.

▪ Um homem de 54 anos de idade portador da Síndrome de Down, agitado, tem que ser submetido a exodontia total. Qual dos seguintes fármacos tem mais probabilidade de produzir a anestesia desejada e amnésia anterógrada?

- a) Buspirona
- b) Zolpidem
- * c) Midazolam
- d) Clonidiazepóxido
- e) nenhuma das respostas anteriores.

▪ O carbonato de lítio apresenta todas as características abaixo. Exceto:

- * a) tem uma ação sedativa geral semelhante aquelas dos derivados da fenotiazinas.
- b) pode induzir tremores e diabetes insípido-nefrogênicos.
- c) é útil no tratamento de distúrbios afetivos bipolares.
- d) tem um baixo índice terapêutico e as concentrações séricas ou plasmáticas devem ser determinadas para propiciar o emprego seguro da droga.
- e) tende a acumular em pacientes mantidos e com diuréticos, produzindo uma depressão significativa de Na.

▪ Um paciente de 27 anos de idade apresenta-se com depressão reativa após a morte acidental de um parente próximo. O paciente é submetido a tratamento como um antidepressivo tricíclico. Qual dos efeitos adversos NÃO é derivado deste tipo de medicamentos?

- a) Boca seca
- b) Sedação
- c) Hipotensão
- * d) Alopecia
- e) Nenhuma das alternativas anteriores.

▪ Descreva resumidamente as etapas do processo inflamatório.

▪ Mecanismo de ação dos anestésicos gerais (Óxido nítrico).

▪ Fazer a prescrição do diazepam para o controle da ansiedade. Descreva corretamente no tipo de receituário para esta droga.



- Com relação aos **antidepressivos tricíclicos**. Não podemos afirmar que:
 - a) produz efeitos colaterais por ação anti-histaminérgica, anti-alfa-adrenérgica e anticolinérgica.
 - * b) A melhora clínica é observada tão logo é iniciado o tratamento.
 - c) Podem causar efeitos colaterais graves como arritmias interventriculares, devendo ser empregados com cautelas em pacientes portadores de cardiopatias.
 - d) São agentes de escolhas para o tratamento da depressão e outras condições neuropatogênicas.
 - e) Inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina.

- Qual dos seguintes antagonistas dos receptores H1 (anti-histamínicos) NÃO causa efeito colinérgico?
 - a) Hidrocizina
 - b) Difenidramina
 - c) Fexofenadina
 - d) Prometazina
 - e) Tripelenamina

- Como é terminada a ação de um agonista colinérgico.

Saber a função desses medicamentos:

- Atropina
- Atracúrio
- Ipratrópio
- Acetilcolina
- Carbacol
- Betanecol
- Neostigmina
- D-tubocurina

8. Fármacos Antidepressivos

A **depressão** é uma doença que **afeta**:

- o **bem estar físico** provocando cansaço, alteração no sono e mudança de apetite.
- o bem estar **mental** provocando alterações de ânimo, no pensamento e no comportamento.

Os **sintomas** da depressão podem ser:

- indigência, apatia e pessimismo
- baixa auto-estima, sentimento de culpa, de inadaptação e de feiúria
- indecisão e perda de memória

Sintomas biológicos

- retardo do pensamento e da ação
- perda do libido
- distúrbio do sono e perda de apetite

Mas porque algumas pessoas têm depressão?

Os neurotransmissores ajudam a controlar as emoções. Os mensageiros principais são a serotonina, noradrenalina e dopamina. Os sítios delas aumentam ou diminuem, mudando nossas emoções. Assim, quando alguém está deprimido, os mensageiros químicos não estão em equilíbrio.

Ainda não está claro porque isso ocorre em algumas pessoas e não em outras, mas parece que a depressão ocorre em famílias.

Outros desencadeadores da depressão são eventos estressantes ou perdas, doenças físicas, níveis hormonais, uso de certos medicamentos, drogas e álcool. Além disso, têm-se observado grande aumento de casos de depressão em jovens e crianças.

Contudo, existem alguns tipo de depressão:

- Depressão leve: causa apenas mudanças de vida.
- Depressão moderada: causa mudanças de vida e necessita de auxílio médico.
- Depressão grave: urgência no tratamento (sintomas físicos, delírios e alucinações, pensamentos suicidas).

Assim, dependendo do tipo de depressão, temos algumas modalidades de tratamento, sendo estes:

- medicamento antidepressivo
- psicoterapia
- medicamento antidepressivo associado à psicoterapia.

Tudo isso de acordo com a avaliação médica.

Já sabemos que a emoção está relacionada com os neurotransmissores, onde qualquer alteração destes neurotransmissores leva o indivíduo a ser depressivo. Assim, foi desenvolvida a “Teoria das monoaminas”. Mas o que seria estas monoaminas? Estas são os neurotransmissores. Assim, de acordo com a teoria das monoaminas: “a depressão é causada por um déficit funcional das monoaminas transmissoras em certos locais do cérebro (NOR e 5-HT).

Agora, a mania resulta de um excesso funcional de neurotransmissores. O que significa, então, o indivíduo ser um maníaco depressivo? Significa uma reversão rápida de emoções: num dado momento o indivíduo encontra-se depressivo e num outro momento ele está muito bem.

Assim, a mania é um excesso de neurotransmissores, e a depressão é a falta dos mesmos.

Com isso, há medicamentos para cada caso, havendo medicamentos que irão atuar sobre a serotonina, sobre a noradrenalina.

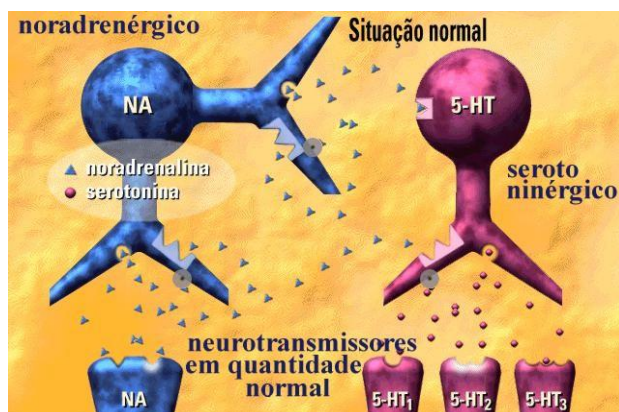
Efeitos clínicos dos fármacos:

Tabela 38.1 Evidências farmacológicas que sustentam a hipótese das monoaminas para a depressão

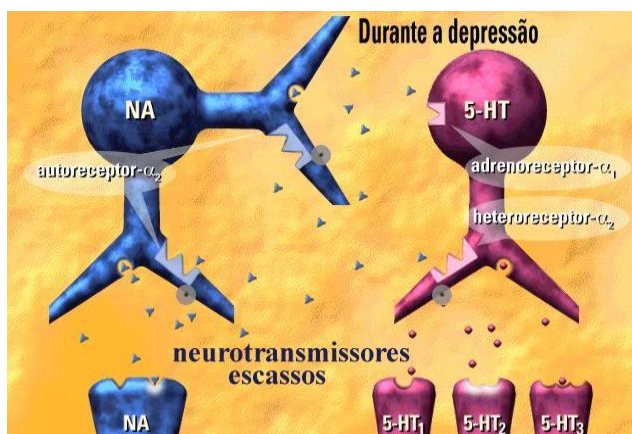
Fármaco	Ação principal	Efeito em pacientes deprimidos
Antidepressivos tricíclicos	Bloqueia a recaptação de NA e 5-HT	Humor ↑
Inibidores da MAO	Aumenta os estoques de NA e 5-HT	Humor ↑
Reserpina	Inibe o armazenamento de NA e 5-HT	Humor ↓
α-Metiltirosina	Inibe a síntese de NA	Humor ↓ acalma os pacientes maníacos
Metildopa	Inibe a síntese de NA	Humor ↓
Eletroconvulsoterapia	? Aumenta as respostas do SNC à NA e 5-HT	Humor ↑
Triptofano (5-hidroxitriptofano)	Aumenta a síntese de 5-HT	Humor ↑ em alguns estudos

MAO, monoamino oxidase; NA, noradrenalina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina

Através destas evidências pode-se comprovar que a depressão é ocasionada pela falta de neurotransmissor.



Na figura acima, temos um neurônio noradrenérgico e um outro serotonérgico. Numa situação normal temos a liberação de noradrenalina, bem como a liberação de serotonina atuando no receptor serotonérgico.



Agora, o que acontece em um **paciente deprimido**? Neste, há um **déficit de neurotransmissor**, ou seja, a liberação do mesmo está diminuída. Assim, o essencial é promover um aumento da liberação de neurotransmissor para que estes se liguem em seus respectivos receptores.

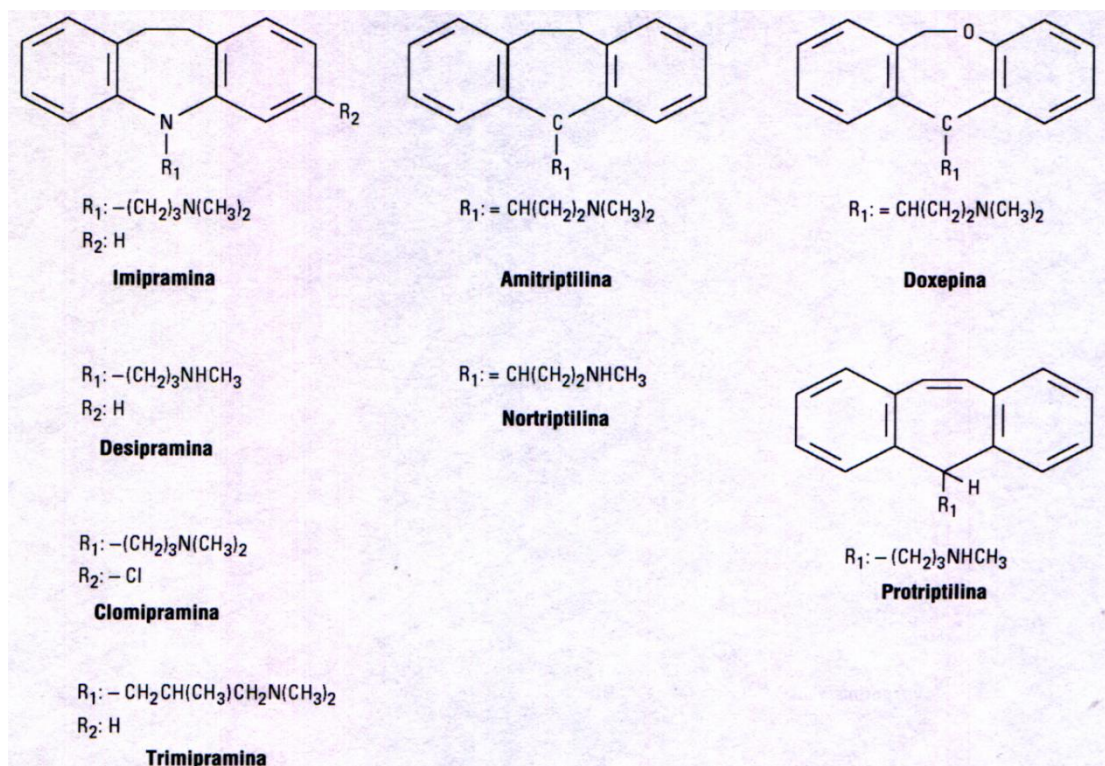
Mas como os antidepressivos atuam?

Eles atuam diretamente no cérebro, modificando e corrigindo a transmissão neuroquímica em áreas do sistema nervoso, que regulam o estado de humor (nível de vitalidade, energia, interesse, emoções e a variação entre a alegria e tristeza) quando o humor está afetado negativamente num grau significativo. Ou seja, eles irão atuar corrigindo algum déficit de neurotransmissor, tanto de noradrenalina quanto de serotonina (5-HT), aumentando, assim, o humor.

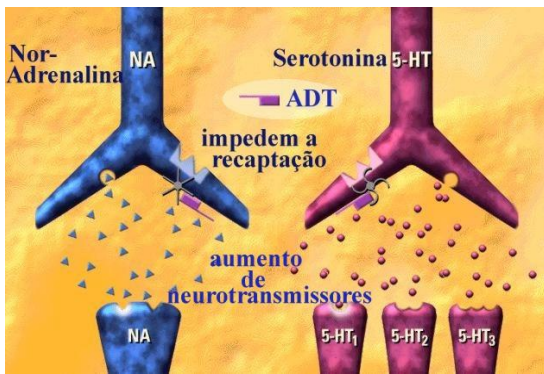
Temos, como agentes antidepressivos:

- Inibidores de captação de monoaminas.
- **Antidepressivos tricíclicos (TCA)**: primeiro grupo de antidepressivos lançados no mercado.
- **Inibidores da captação de 5-HT**: mais utilizados
- **Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)**: menos utilizados atualmente.
- Antidepressivos “atípicos” variados: são os estabilizadores de humor.

Antidepressivos tricíclicos:



A **Imipramina** e a **Amitriptilina** são os antidepressivos tricíclicos mais conhecidos. Os antidepressivos tricíclicos foram os mais utilizados. Eles apresentam 3 anéis aromáticos.

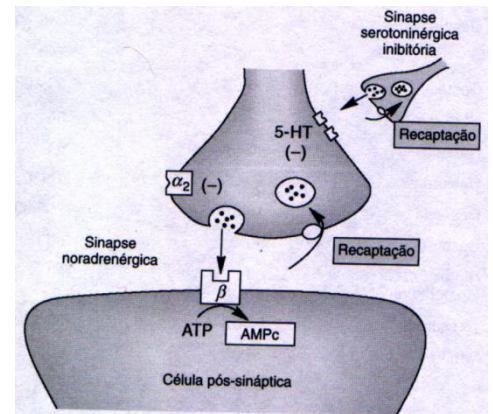


Aqui, temos a neurotransmissão adrenérgica e serotoninérgica. Temos a liberação aumentada de neurotransmissores porque há a presença de antidepressivos tricíclicos (TCA), onde este está impedindo a recaptação dos neurotransmissores. Com isso, há um aumento do neurotransmissor na fenda sináptica para que os mesmos possam se ligar aos seus respectivos receptores.

Então, o antidepressivo tricíclico atua tanto na transmissão noradrenérgica, quanto na serotoninérgica, ou seja, aumentando a noradrenalina e a serotonina.

Locais de ação dos fármacos antidepressivos:

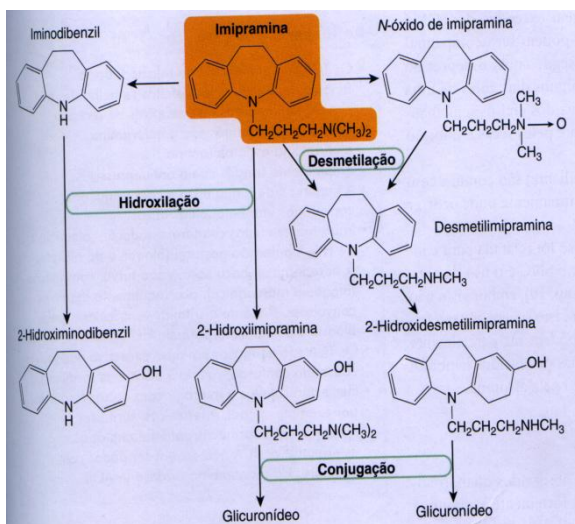
A recaptação ocorre porque há uma proteína carreadora/transportadora e o antidepressivo tricíclico vai competir pela ligação por essa proteína, impedindo que o neurotransmissor se ligue. Por isso que ocorre um acúmulo do neurotransmissor na fenda sináptica e com isso irá haver uma redução do desequilíbrio do neurotransmissor que induziu a depressão.



Contudo, as características dos antidepressivos tricíclicos são:

- Os TCA inibem a captação de noradrenalina e serotonina.
- Estão quimicamente relacionados com as fenotiazinas.
- São amplamente utilizados como antidepressivos.
- A maioria tem ação prolongada; com metabólitos ativos.
- Superdosagem: confusão mental, mania, disritimias cardíacas.
- Interação com álcool, anestésicos, agentes hipotensivos, AINES, não devem ser administrados com IMAO.

Mas porque há essa interação medicamentosa tão grande? Porque os antidepressivos tricíclicos não atuam apenas em receptores da noradrenalina e da serotonina, elas também atuam em outros receptores. Por isso, que eles não estão sendo muito utilizados, sendo mais utilizados os inibidores de serotonina, especificamente, sendo estes a **Paroxitina** e **Fluoxitina**.



Mecanismo da Imipramina

A Imipramina é metabolizada formando um metabólito ativo, a desmetilimipramina. Estes metabólitos ativos tem ação de prolongar os efeitos dos fármacos.

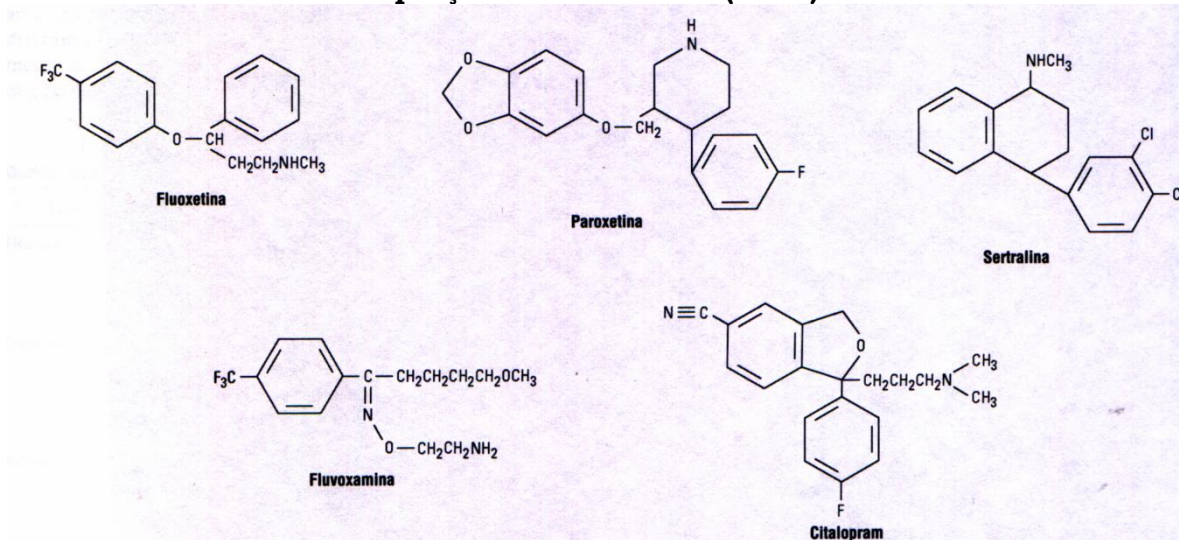
Contudo, como já mencionado, os antidepressivos tricíclicos atuam além dos receptores da noradrenalina e serotonina, eles também atuam nos receptores muscarínicos da acetilcolina e receptores histamínicos.

Por isso que há muitas interações medicamentosas, bem como efeitos colaterais. Dentre eles, temos:

- sedação (bloqueio do receptor H1)
- hipotensão postural (bloqueio α adrenérgico)
- boca seca
- visão turva
- constipação
- arritmias ventriculares: doses excessivas
- mania e convulsões: doses excessivas.

Então, devido a quantidade de efeitos colaterais, os antidepressivos tricíclicos estão sendo gradativamente retirados do mercado e estão sendo substituídos por outros com efeitos menos pronunciados em relação a estes.

Inibidores seletivos da captação de serotonina (5-HT)

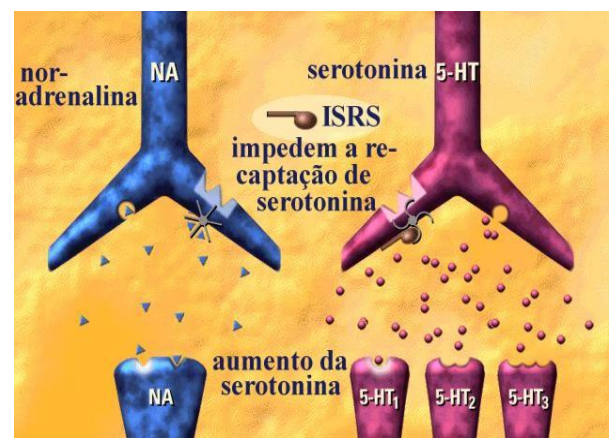


Como que os inibidores atuam? Nós sabemos que a depressão é um processo que envolve um déficit de neurotransmissor, principalmente de serotonina (5-HT) e noradrenalina. Assim, Os inibidores seletivos da captação de serotonina irão atuar na transmissão serotoninérgico, fazendo com que ocorra um aumento da concentração de serotonina na fenda, devido a uma inibição de sua recaptção e com isso, há um favorecimento de uma maior concentração de serotonina para se ligar ao receptor.

Inibidores específicos da recaptção de 5-HT

Aqui, temos um inibidor específico da recaptção de serotonina, promovendo um aumento de sua concentração, tentando reverter o déficit. Por isso é um antidepressivo.

Dentre os inibidores da captação de 5-HT (SSRI) temos: **Fluoxitina, Fluvoxamina, Paroxitina**. Os SSRI apresentam uma menor toxicidade em relação aos IMAO e os TCA, são os antidepressivos mais prescritos e interferem muito pouco com outros sintomas.



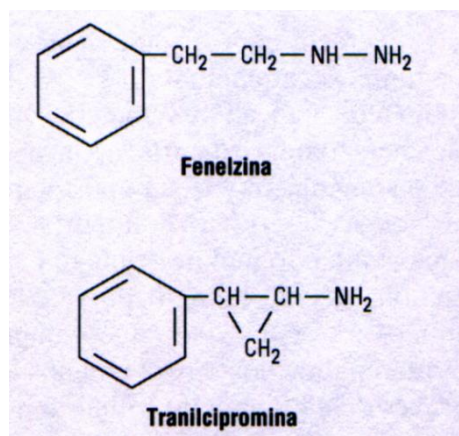
Ainda, pode ocorrer a “reação da serotonina” naqueles indivíduos que sejam mais “sensíveis” ao aumento da serotonina. Neste caso temos hipertemia, rigidez muscular, tremor e colapso cardiovascular.

Dentre os efeitos indesejáveis dos SSRI, temos:

- náuseas
- anorexia
- insônia
- perda do libido
- falência do orgasmo

São utilizados terapêuticamente na depressão, incluindo distúrbios da ansiedade, ataques de pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo.

Inibidores da MAO



Os IMAO inibem uma ou ambas formas da MAO no cérebro, aumentando, assim as reservas de noradrenalina, dopamina e 5-HT. Assim, a inibição da MAO A correlaciona-se com a atividade antidepressiva, tendo preferência pela serotonina. Já a MAO B tem preferência ao substrato feniletilamina e atuam sobre a noradrenalina e dopamina.

Os IMAO tem ação prolongada, uma vez que realizam inibição irreversível da MAO. Esta, está na mitocôndria. Ela irá atuar no SNSimpático, pois uma vez que a noradrenalina é liberada na fenda sináptica, se esse neurotransmissor não se ligar rapidamente ao seu receptor, ela será degradada pela MAO.

Dentre os efeitos farmacológicos dos IMAO, temos:

- Aumento cerebral de serotonina, noradrenalina e dopamina.
- Aumento nos tecidos periféricos;
- Aumento nas concentrações plasmáticas.

Dentre os efeitos colaterais, temos:

- Hipotensão postural (bloqueio simpático)
- Efeitos semelhantes à atropina (similar aos TCA)

A atropina é um antagonista de receptor muscarínico. Então, isso significa que os IMAO atuam também nos receptores muscarínicos, semelhante aos tricíclicos.

- Aumento do peso corporal
- Estimulação do SNC
- Inquietação, insônia
- Convulsões com superdosagem.

E, em relação à interação dos IMAO com outros fármacos, temos:

- resposta hipertensiva grave a alimentos contendo tiramina – “reação do queijo”.

Efeitos simpaticomiméticos.

Isso ocorre porque a tiramina é o precursor da transmissão adrenérgica, ou seja, ela é essencial para a síntese do neurotransmissor; por isso que ela tem efeitos simpaticomiméticos.

Assim, a tiramina induz a síntese de noradrenalina e a MAO é uma enzima, como já vimos, que degrada a noradrenalina. Então, os IMAO irão inibir a MAO e com isso eles irão aumentar ainda mais a concentração de noradrenalina. Dessa forma, alimentos com tiramina, tais como o queijo, feijão e levedura, na presença de IMAO, irão potencializar os efeitos da noradrenalina.

Os antidepressivos não são muito utilizados. Não apresentam nenhum mecanismo de ação comum; alguns são bloqueadores fracos da captação de monoamina, tem ação curta e sua resposta terapêutica é demorada como TCA e IMAO. Dentre esses antidepressivos, temos um grupo heterogêneo: maprotilina, venlafaxina, trazodona, mianserina e bupropina.

QUADRO 41.4 INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS CLINICAMENTE SIGNIFICANTES COM DROGAS ANTIDEPRESSIVAS.^{45, 64}

DROGA	POSSÍVEL INTERAÇÃO
Álcool e outros depresso- res do sistema nervoso central	efeito potencializado por antidepressivos
Anticolinérgicos	efeito aditivo com antidepressivos tricíclicos
Barbituratos e outros anticonvulsivantes, cigarro	aumento do metabolismo hepático de antidepressivos tricíclicos
Clonidina	bloqueio do efeito anti-hipertensivo central da clonidina
Fenitoína, fenilbutazona, aspirina, aminopirina, escopolamina, fenotiazinas	aumento da fração livre sérica dos antidepressivos tricíclicos por competição com sítios na albumina
Fluoxetina e outros inibidores seletivos de recaptção de serotonina	inibição de metabolismo hepático, aumentando a concentração de diversos fármacos (antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos)
IMAO	síndrome rara constituída por hiperpirexia, convulsões e coma; "síndrome serotoninérgica" (agitação, tremor, sudorese etc.) com o uso concomitante de bloqueadores de recaptção de serotonina ou triptofano
Neurolépticos, contraceptivos orais e metilfenidato	inibição do metabolismo de antidepressivos tricíclicos
Noradrenalina	potencialização de efeito por bloqueio de recaptção
Tiramina e guanetidina	bloqueio de efeitos de antidepressivos tricíclicos

Diante de tantos fármacos disponíveis que temos no mercado, qual devemos utilizar? Embora já saibamos que os fármacos mais utilizados são os inibidores específicos da captação de serotonina, o mais correto seria que os antidepressivos NÃO tivesse ação sedativa e ação antimuscarínica.

Atalopram: não tem ação sedativa e nem antimuscarínica. Atua principalmente na inibição da recaptção de serotonina.

Fluoxetina: pouca ação sedativa e antimuscarínica. É a mais utilizada.

Fluvoxamina: Não tem ação sedativa e anticonvulsivante.

Paroxetina: pouca ação sedativa e nenhuma ação anti-muscarínica.

Contudo, todos estes fármacos atuam na inibição da recaptção de serotonina, e apresentam menos efeitos colaterais.

Quadro 30.2 Parâmetros farmacocinéticos de vários antidepressivos^{1,2}

Fármaco	Biodisponibilidade (percentagem)	Ligação às Proteínas (percentagem)	t _{1/2} Plasmática (horas)	Metabólitos Ativos	Volume de Distribuição (L/kg)	Concentrações Plasmáticas Terapêuticas (ng/mL)
Amitriptilina	31-61	82-96	31-46	Nortriptilina	5-10	Total 80-200
Amoxapina	nd	nd	8	7,8-Hidroxi	nd	nd
Bupropiona	60-80	85	14-37	Hidroxi, treoidro, eritroidro	20-30	25-100
Citalopram	51-93	70-80	23-75	Desmetil	12-16	nd
Clomipramina	nd	nd	22-84	Desmetil	7-20	240-700
Desipramina	60-70	73-90	14-62	Hidroxi	22-59	> 125
Doxepina	13-45	nd	8-24	Desmetil	9-33	30-150
Escitalopram	80	56	27-59	5-Desmetil	12	nd
Fluoxetina	70	94	24-96	Norfluoxetina	12-97	nd
Fluvoxamina	> 90	77	7-63	Nenhum	> 5	nd
Imipramina	29-77	76-95	9-24	Desipramina	15-30	Total > 180
Maprotilina	66-75	88	21-52	Desmetil	15-28	200-300
Mirtazapina	nd	nd	20-40	Desmetil	nd	nd
Nefazodona	15-23	98	2-4	Hidroxi, m-clorofenil piperazina	nd	nd
Nortriptilina	32-79	93-95	18-93	10-Hidroxi	21-57	50-150
Paroxetina	50	95	24	Nenhum	28-31	nd
Protriptilina	77-93	90-95	54-198	nd	19-57	70-170
Sertralina	nd	98	22-35	Desmetil	20	nd
Trazodona	nd	nd	4-9	m-Clorofenil piperazina	nd	nd
Venlafaxina	nd	27-30	4-10	O-Desmetil	nd	nd

¹A faixa inclui os metabólitos ativos.
²nd = nenhum dado encontrado.

Alguns tem metabólitos ativos e isso significa que o fármaco tem uma ação prolongada. E, em relação à farmacocinética dos fármacos é que depende as condições do paciente.

Fármaco	Dose (mg)
Tricíclicos	
Amitriptilina	75-200
Clomipramina	75-300
Desipramina	75-200
Doxepina	75-300
Imipramina	75-200
Nortriptilina	75-150
Protriptilina	20-40
Trimipramina	75-200
Fármacos de segunda e de terceira geração	
Amoxapina	150-300
Bupropiona	200-400
Maprotilina	75-300
Mirtazapina	15-60
Nefazodona	200-600
Trazodona	50-600
Venlafaxina	75-225
Inibidores da monoamina oxidase	
Fenelzina	45-75
Tranilcipromina	30-60
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-30
Fluoxetina	10-60
Fluvoxamina	100-300
Paroxetina	20-50
Sertralina	50-200

A concentração da **Fluoxetina** e da **Paroxitina** são bem menores quando comparados com os outros antidepressivos.

Tricíclicos	Sonolência, efeitos aditivos com outras drogas sedativas
Sedação	Tremor, insônia
Simpaticomiméticos	Visão turva, constipação, hesitação urinária, confusão
Antimuscarínicos	Hipotensão ortostática, defeitos de condução, arritmias
Cardiovasculares	Agravamentos da psicose, síndrome de abstinência
Psiquiátricos	Convulsões
Neurológicos	Ganho de peso, distúrbios sexuais
Metabólico-endócrinos	
Inibidores da monoamina oxidase	Distúrbios do sono, ganho de peso, hipotensão postural, distúrbios sexuais (fenelzina)
Amoxapina	Semelhantes aos dos tricíclicos, com a adição de alguns efeitos associados aos antipsicóticos (Capítulo 29)
Maprotilina	Semelhantes aos dos tricíclicos; as convulsões estão relacionadas à dose
Mirtazapina	Sonolência, aumento do apetite, ganho de peso, tonteira
Trazodona, nefazadona	Sonolência, tonteira, insônia, náusea, agitação
Venlafaxina	Náusea, sonolência, sudorese, tonteira, distúrbios sexuais, hipertensão, ansiedade
Bupropiona	Tonteira, boca seca, sudorese, tremor, agravamento da psicose, potencial de crises convulsivas com doses elevadas
Fluoxetina e outros inibidores da recaptação de serotonina	Insônia, tremor, sintomas gastrintestinais, erupções cutâneas, diminuição da libido, disfunção sexual, ansiedade (agudamente)

Em relação aos efeitos adversos dos antidepressivos, temos:

Os antidepressivos tricíclicos são os que mais apresentam efeitos colaterais por agirem em vários receptores: noradrenalina, serotonina, dopamina, muscarínicos, acetilcolina e histamina.

Agora, os estabilizadores de humor são utilizados para controlar as oscilações de humor, característica de muitas doenças maniaco-depressivas (Distúrbio Bipolar).

9. Prescrição medicamentosa

É uma ordem escrita dirigida ao farmacêutico, definindo como o fármaco deve ser fornecido ao paciente. E a este, determinando as condições em que o fármaco deve ser utilizado.

É um documento legal de responsabilidade de quem prescreve (CD) e quem despenca a medicação (farmacêutico).

As normas gerais para a prescrição foram escritas pela Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED) do ministério da Saúde.

A prescrição deve ser escrita de forma clara, com letra legível, a forma que o medicamento vem e como deve ser administrado.

É constituído pelo cabeçalho, super inscrição, inscrição, subinscrição, transcrição, data e assinatura.

Fármacos de uso controlado:

Receita B: Azul

Para ter esse receituário é necessário que o profissional tenha um cadastro na Vigilância Sanitária. O profissional ao fazer este, deve emitir duas vias, sendo que uma fica na farmácia e a outra fica com o paciente. Essa receita tem validade de 30 dias. E são usadas principalmente para os ansiolíticos benzodiazepínicos: Alprazolam, Diazepam e Medazolam.

Receita A: Amarelo

É semelhante a B, também sendo controlado pela Secretaria da Saúde e necessita de um cadastro para permitir que o profissional possa fazê-la. Contudo é um receituário mais controlado, sendo a Morfina, Codeína, Anfitamina (Opióides).

Só pode prescrever um tipo de fármaco para cada receituário, com no máximo 5 caixas do medicamento. Sendo que para o “A” o tratamento deve ser para 30 dias e no “B” par 60 dias.

Receita C: Branca

Também deve ser em duas vias, uma para a farmácia e outra para o paciente. Usada para a prescrição de antidepressivos.

O cirurgião dentista não poderá fazer uso da notificação da receita do tipo A (amarela) e não tem permissão para utilizar a do tipo C (branca). Dessa forma, o que interessa a odontologia diz respeito a normalização do uso da notificação B, de cor azul.

10. Fármacos antifúngicos

O uso desse medicamento para o dentista é em lesões superficiais ou sistêmicas profundas que ocorrem a cavidade oral ou próxima a ela. A principal infecção é a candidíase oral.

Uso tópico imidazólico, clotrimazol, cetoconazol, econazol, isoconazol, miconazol, oxiconazol, troconazol, troconazol (derivados azóis).

Nistatina

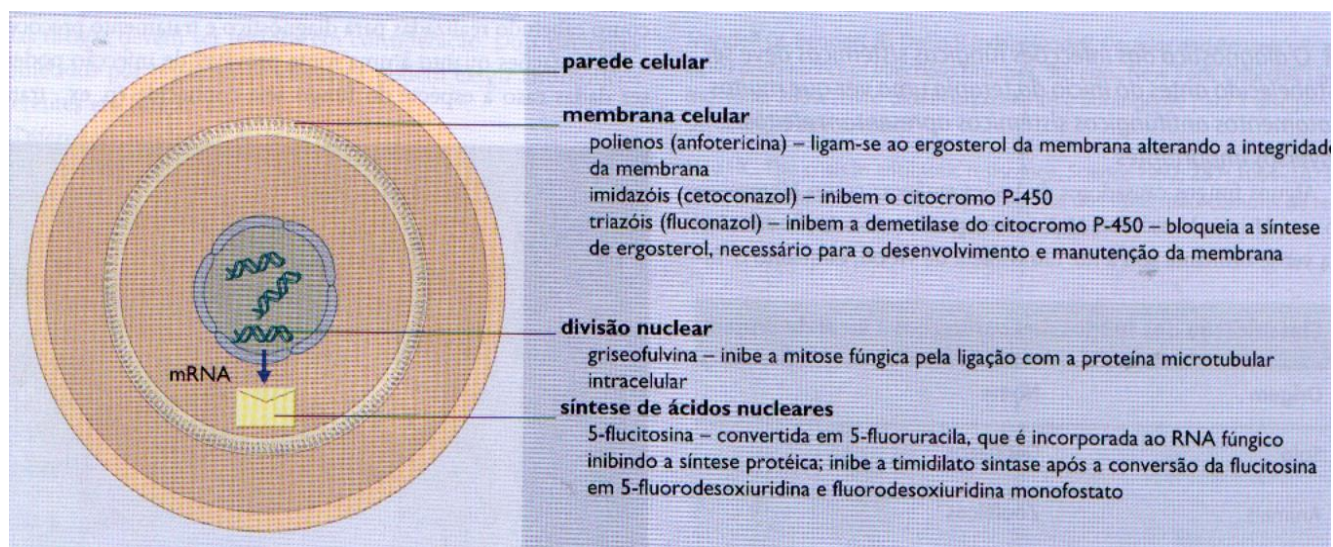
Uso sistêmico: etraconazol, cetoconazol

Possui mais efeito colateral, mas é usado quando o uso tópico não causa efeito.

Micoses oportunistas importantes são causadas por alguns tipos de fungos como *Candida albicans*; *Aspergillus*; *Cryptococcus*. Todos esses fungos são perigosos e suas infecções podem levar a morte.

Sítio de ação do antifúngico

- Parede celular
- Membrana celular
- Divisão celular
- Síntese de ácido nucléico

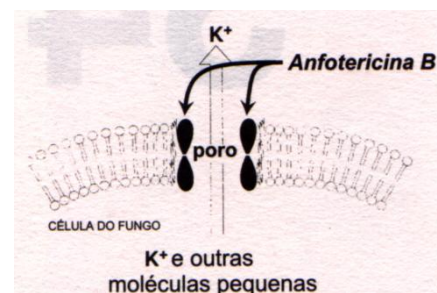


A maioria dos fármacos são de uso tópico. Sendo que a escolha do fármaco depende das condições do indivíduo (insuficiência renal, hepática, etc.).

Anfotericina B

Possui atividade **fungistática** ou **fungicida** dependendo da **concentração** da droga, do **pH** do meio e do **fungo** envolvido.

A sua atividade máxima ocorre entre um pH de 6,0 a 7,5. Em caso de processo inflamatório presente o medicamento não atinge o pH máximo, pois o meio estará ácido.



Espectro antifúngico:

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Coccidioides immitis

Mecanismo de ação: a anfotericina possui **afinidade ao ergosterol** (lipídio que compõe a membrana fúngica) dessa forma a sua interação **abre poros** na membrana aumentando a sua **permeabilidade**.

Farmacocinética

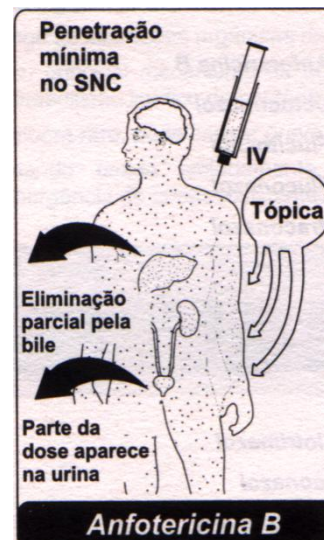
Tem penetração mínima no SNC, sua eliminação é parcialmente pela bile, sua excreção ocorre lentamente e está presente na urina, esse fármaco liga-se a proteínas plasmáticas.

Associada a Flucitosina é eficaz contra a meningite criptocócica

Efeitos adversos

Toxicidade renal em 80% dos pacientes, por isso evita o seu uso em pacientes com insuficiência renal, pode causar distúrbio gastrointestinal, irritação local na administração tópica. E a administração pela via venosa pode causar febre e calofrios, hipotensão, anemia, neurotoxicidade, tromboflebite.

Esses efeitos colaterais podem ocorrer devido a mínima afinidade do fármaco pelo colesterol da membrana celular humana.

**Nistatina**

Também é obtida a partir de um fungo. E seu **mecanismo de ação é igual ao da anfotericina**.

Espectro antifúngico maior:

Candidas

Histoplasma

Cryptococcus

Blastomyces

Microsporium

Epidermophyton

Trichophyton

Indicado para o tratamento de infecção em mucosa, pele, trato gastrointestinal e vagina causada por *Candida*.

Uso de aplicação tópica em caso de monilíase oral, sapinho, estomatite da dentadura.

Farmacocinética

Absorção gastrointestinal nula e a eliminação fecal é praticamente total.

Para o tratamento da candidíase bucal, administra pela formulação oral (gargareja e deglutir). No caso da estomatite da dentadura, faz o uso tópico, aplicando o medicamento na superfície tecidual da dentadura.

Efeitos adversos

Distúrbios gastrointestinais leves e transitórios e possui um gosto amargo e podre.

Griseofulvina

Possui ação fungistática, dessa forma necessita do sistema imunológico do paciente para o tratamento total da infecção.

Espectro antifúngico:

Microsporum

Epidermophyton

Trichophyton

Esses fungos infecta pele, cabelo e unha.

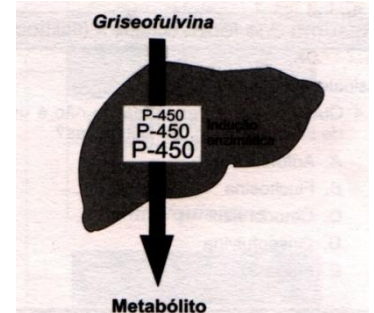
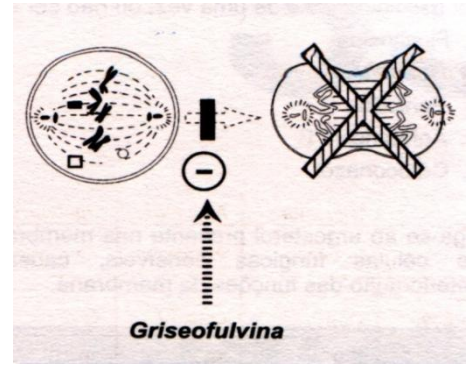
Mecanismo de ação: atua na **mitose**, impedindo a polimerização dos microtúbulos, **impedindo a divisão**. Além disso, esse fármaco liga-se à queratina recém sintetizada, por isso tem ação na pele. **Induz a síntese do citocromo P-450 aumentando o metabolismo de alguns fármacos (maior efeito).**

Sua meia vida plasmática é prolongada (24horas).

Efeitos adversos: causa reações dermatológicas e hematológicas, além da hepatotoxicidade.

Interações medicamentosas

Aumenta o metabolismo da varfarina, anticoncepcionais, álcool, benzodiazepínicos e citocromo P-450.



Cetoconazol

Utilizando principalmente pela via sistêmica, sendo o primeiro a ser administrado pela via oral. Sendo usado para o tratamento de infecções profundas sistemicamente em pacientes imunossuprimidos.

Espectro antifúngico

Histoplasmas

Coccidioides

Paracoccidioides

Cladosporium

Phialophora

Blastomyces

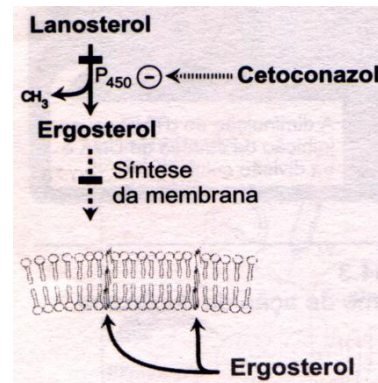
Aspergillus

Leveduras

Dermatófitos

Mecanismo de ação

Inibe a formação do ergosterol a partir do lanosterol inibindo a enzima lanosterol 14 α -desmetilase do citocromo P450. Dessa forma a membrana plasmática formada será mais fluída.



Farmacocinética

- Penetração mínima no Líquido Cefaloraquidiano.
- Administrado por via oral.
- Dissolve-se no conteúdo ácido, sendo que a **Coca-Cola** aumenta a absorção.
- **Alimentos, antiácidos, cimetidina e rifampicina dificultam a absorção.**
- Liga-se intensamente a proteínas plasmáticas (t1/2 - 8h)
- Metabolismo no fígado.
- Eliminação é feita primariamente pela bile e urina.

Efeitos adversos

- Desconforto gastrointestinal (por ser ácido)
- Efeitos endócrinos por inibição da testosterona e estradiol e alterações de hormônios adrenais
- Ginecomastia e redução da libido
- Irregularidades menstruais (10% das mulheres)
- Disfunção hepática

Interações medicamentosas

Com a anfotericina B o cetoconazol não terá ação pois não haverá ergosterol na membrana. Com fármacos que são metabolizados pelo citocromo P-450. Com a rimfampicina, antagonistas de receptor H2 e os antiácidos pois tornam o meio básico e o cetoconazol é absorvido em meio ácido.



Itraconazol

Tem espectro mais amplo e efeito maior que o cetoconazol.

Metabolizada no fígado e parcialmente eliminada na bile

Possui meia vida plasmática prolongada (cerca de 20 horas)

Não atravessa o líquido cefalorraquidiano

Não afeta o metabolismo dos esteróides.

Espectro antifúngico:

Paracoccidioidomicose

Blastomicose

Aspergilose

Histoplasmose

Esporotricose

Candidíase

Dermatofitoses

Fluconazol

Possui atividade semelhante ao cetoconazol, sendo menos potente na síntese dos esteróides dos mamíferos, portanto, tem ação antifúngica, mais específica.

Penetra no líquido cefalorraquidiano e ocular.

Sua meia vida plasmática é de 20 a 50 horas em adultos e 17 horas em criança. É excretado em sua forma inalterada pelos rins.

Interações medicamentosas:

Potencia o efeito dos anticoagulantes orais (varfarina) aumenta níveis plasmáticos de fenitoína e possivelmente de ciclosporina.

Flucitosina

Usado somente associado com a anfotericina B.

Espectro antifúngico:

Cryptococcus neoformans

Candida albicans

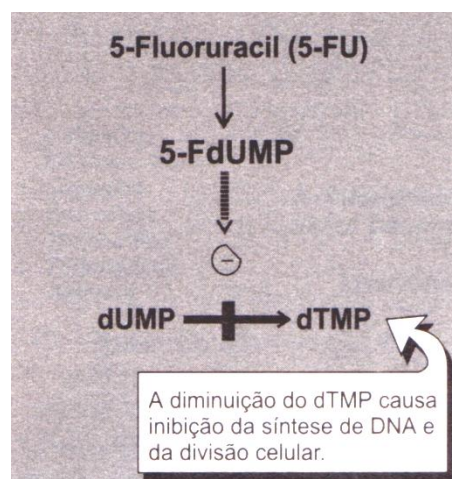
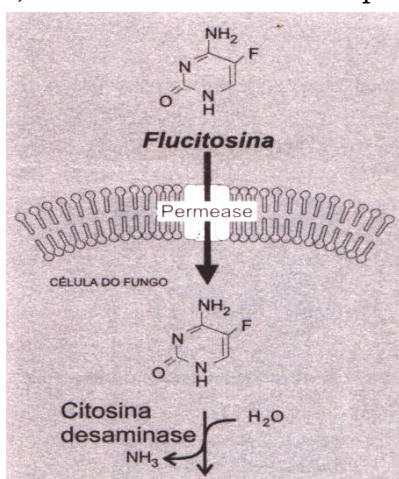
Mecanismo de ação:

Esse medicamento atravessa a membrana fungica devido a afinidade à enzima permease. No citoplasma sofre ação da citosina desaminase formando um outro metabólito que é um composto instável, sendo rapidamente metabolizado a monofosfato-5-fluorodoxiceridina, que por sua vez inibe a timidilato sintetase.



A enzima timidilato sintetase forma o ácido timidílico que vai dar origem a timidina, inibindo a síntese de DNA, portanto, não forma um novo fungo.

As células humanas são incapazes de formar o metabólito ativo a partir do fármaco, portanto, esse medicamento é específico ao fungo.



Farmacocinética

Absorção por via oral ou intravenosa

Distribuição por todo organismo

Penetração no líquido cefaloraquidiano

Meia vida plasmática é de 3-5 horas

Eliminação por filtração glomerular inalterada na urina

Efeitos adversos

• Toxicidade sangüínea

- Neutropenia

- Leucopenia

- Trombocitopenia

- Anemia

- Depressão da medula óssea

• Disfunção hepática

• Distúrbios gastrointestinais

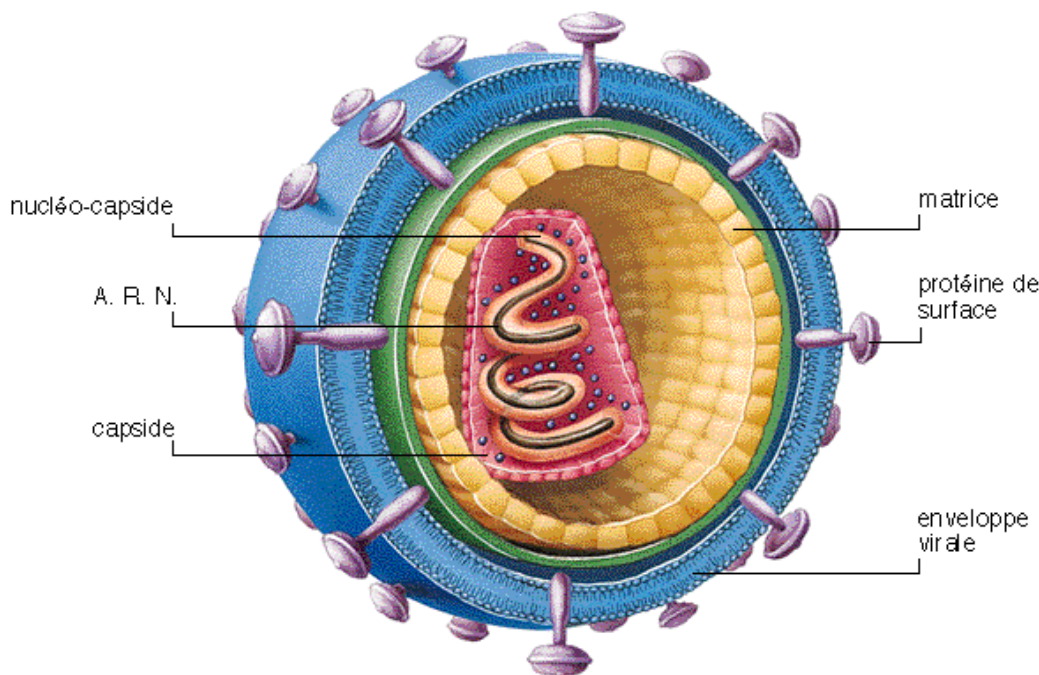
11. Fármacos Antivirais

Qual seria a prescrição dos antivirais para o cirurgião dentista?
Nas infecções herpéticas!

Para nós entendermos como os fármacos irão atuar inibindo a proliferação viral ou a morte do vírus, nós temos que conhecer a estrutura do vírus para sabermos onde o fármaco irá atuar.

Então, aqui temos uma estrutura viral

- envelope lipídico: exemplo HIV
- Neste envelope temos algumas proteínas que são específicas para cada agente viral.
- conteúdo nuclear: DNA/RNA
 - membrana: envolve o conteúdo nuclear
- A membrana é o capsídeo.



Para o vírus se reproduzir o seu objetivo é lançar o seu conteúdo nuclear para um hospedeiro para juntar com o conteúdo nuclear do hospedeiro. Para isso, ele tem que entrar na célula, porém, os vírus possuem receptores inespecíficos. O ideal seria que nós tivéssemos receptores específicos para o vírus da AIDS, da influenza, varicela; porém não é isso que acontece, pois o vírus tem cada vez mais a capacidade de “mudar-se” para enganar o seu receptor. Assim, temos uma variedade de receptores onde o vírus pode se ligar.

Receptores para vírus nas células hospedeiras

Linfócitos T CD4-HIV

Receptor de quimiocinas (CCR5 e CXCR4)-HIV

Receptor de acetilcolina no músculo esquelético – vírus da raiva

Componentes do complemento – Febre glandular

Receptor para IL-2 nos linfócitos T – Leucemia de célula T

Receptores β -adrenoreceptores – Diarréia infantil

Moléculas de MHC – Adenovírus (faringite, conjutivite).

Para que esses fármacos antivirais inibam essa infecção viral eles podem atuar em diferentes locais das células. Como já mencionado, para um vírus infectar uma célula, ele precisa penetrar na mesma, precisa se ligar ao receptor. Assim, se nós tivéssemos um fármaco que bloqueia essa penetração viral, nós bloqueamos o vírus.

Quando o vírus entra na célula ele libera o seu material genético na célula hospedeira, num processo denominado desmudamento, sendo este um outro local onde um fármaco pode atuar, inibindo-o.

Quando ele joga o material genético, seu objetivo é que o material genético se incorpora ao material do hospedeiro e comece a produzir um novo material genético contendo informação do hospedeiro e do vírus.

Assim, temos fármacos que podem inibir a síntese de proteínas precoces, ácidos nucleicos e proteínas tardias. Em seguida, produziu-se um novo DNA ou RNA e ocorreu o acondicionamento desse novo material genético, sendo esta mais uma etapa onde o fármaco antiviral pode atuar.

A seguir, o vírus precisa sair da célula para poder infectar outras células e assim temos mais um lugar onde os fármacos podem atuar. Então, são diferentes pontos da etapa viral, desde a sua entrada até a sua saída da célula, onde os fármacos antivirais podem atuar.

Estruturas de alguns antivirais

▪ Foscarnet

- “foge da estrutura dos vir” (Aciclovir; Fanciclovir).
- diferente mecanismo de ação.

▪ Amantadina e Rimantadina

Apresentam diferenças em sua estrutura molecular e isso confere uma diferença na farmacocinética desses fármacos.

A maioria desses fármacos tem uma característica em sua estrutura molecular semelhante a adenosina, a timidina, guanassina; sendo estes ácidos nucleicos e sendo importantes para saber onde irão funcionar, onde irão se ligar.

Cada vírus tem uma sensibilidade maior para determinado fármaco.

Todos os fármacos antivirais são análogos a um determinado ácido nucleico, com exceção do **Forcanet**.

Para nós formamos o DNA ou RNA novo, com informação do hospedeiro e do vírus, tem que sintetiza um novo vírus e no momento em que for sintetizar-lo, nós temos um complexo – P/base/açúcar para fazer a fita de dupla hélice.

Se no lugar da base que teria que entrar, a guanossina, por exemplo, entrar o aciclovir, que é um análogo da guanossina, o que irá acontecer com o vírus?

Ele não irá se formar, ele irá morrer, pois o seu material genético estará errado, estará com algumas anormalidades. E é exatamente isso o que os fármacos antivirais irão fazer. Eles irão entrar no lugar de um análogo do conteúdo do material genético e irão inibir o vírus.

Contudo, todos esses fármacos antivirais para terem ação contra o vírus eles têm que receber 3 fosfatos. Para isso, temos: o Aciclovir irá entrar na célula infectada. Nesta, ele irá sofrer ação de uma enzima, a timidina quinase viral e com isso ele irá receber um fosfato (Aciclovir monofosfato).

A partir desta outra enzima, irá atuar a **GMP quinase celular**, e com isso irá receber um segundo fosfato (Aciclovir difosfato). Este, irá sofrer a ação de uma outra enzima, a fosfatase celular, recebendo mais um fosfato (Aciclovir trifosfato).

Este irá entrar na cadeia de DNA que está formada, ou seja, por ser análogo da guanosina ele irá entrar em seu lugar no complexo P/base/açúcar, interrompendo o mesmo e assim ele impede a contaminação da cadeia viral e com isso o vírus acaba não sendo formado.

Aciclovir

Aciclovir é um nucleosídeo análogo da purina, sintético, com atividade inibitória in vitro e in vivo contra os vírus do herpes humano, incluindo o vírus do Herpes simplex (VHS), tipos 1 e 2, o vírus Varicella zoster (VVZ), vírus Epstein-Barr (VEB) e Citomegalovirus (CMV). Em culturas celulares, o Aciclovir tem maior atividade antiviral contra VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) por VHS-2, VVZ, VEB e CMV.

Mecanismo de ação

A actividade inibitória do Aciclovir para VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB e CMV é altamente selectiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TK) de células normais não infectadas não utiliza o Aciclovir como substrato, a toxicidade do Aciclovir para células do hospedeiro mamífero é baixa. No entanto, a TK codificada pelo VHS, VVZ, e VEB converte o Aciclovir a monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é então convertido ao difosfato e, finalmente, ao trifosfato por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA polimerase viral inibindo a replicação do vírus: a sua incorporação no DNA viral resulta no término da cadeia.

Através da administração via oral, apenas 20% da droga é absorvida.

Ele é parcialmente metabolizado, parte é metabolizada, parte aparece integralmente na urina.

Efeitos indesejáveis: são mínimos:

- inflamação local durante a injeção intra-venosa.
- disfunção renal por intra venosa.
- náuseas e cefaléias.

Resistência ao Aciclovir

- Perda da atividade da timidina quinase viral.
- Elaboração de uma timidina quinase viral com especificidade alterada pelo substrato.
- Expressão da atividade da DNA polimerase alterada.

DNA polimerase é uma enzima que irá pegar o Aciclovir trifosfato e grudar já na base para tentar imitar o filamento de DNA.

O processo limitante da ação do Aciclovir é uma enzima viral (timidina quinase), depois utiliza enzimas celulares do hospedeiro.

Atenção

Devido a sua capacidade mutagênica o vírus pode formar subtipos dele próprio. Ainda, no mecanismo de ação dos antivirais o material genético não irá formar.

Fármacos semelhantes ao Aciclovir

Valaciclovir

Fanciclovir (possui o mesmo mecanismo de ação do aciclovir)

Peciclovir

Ribavirina

Tratamento de infecções virais respiratórias Tribavirina (Ribavirina).

Análogo sintético da guanosina.

Amplo espectro de atividade antiviral de vírus RNA e DNA.

Utilizada no tratamento de bebês e crianças pequenas com infecções graves por vírus sincicial respiratório (VSR).

Mecanismo de ação da Ribavirina

Inibe diretamente a guanina desaminase, e seu metabólito, o 5-fosfato de ribavirina; inibindo a formação do trifosfato de guanosina.

É semelhante ao Aciclovir. Também tem que ter 3 fosfatos e irá agir como falso substrato no complexo que forma a dupla hélice de DNA, inibindo o crescimento do vírus.

Por ser um fármaco utilizado para o tratamento de infecções virais respiratórias, sua principal via de administração é através do aerossol.

A **Ribavirina** tem discreta penetração no SNC, ao contrário do Aciclovir que penetra na barreira hematoencefálica.

A única diferença entre a Amantadina e a Rimantadina é o grupamento metil e isso faz com que haja diferenças farmacocinéticas.

Tais fármacos atuam em vírus RNA:

Vírus da influenza A e C.

Vírus da influenza B, parainfluenza I e III e caxumba: tais fármacos não tem ação sobre tais víruses.

Amantadina

A amantidina ou amantadina é uma amina simétrica (C₁₀H₁₇N) derivada do adamantano. É usada no tratamento da doença de Parkinson e especialmente em profilaxia viral por sua capacidade seletiva de inibir certas viroses, como a influenza e a gripe aviária. Promove a liberação de dopamina no interior do cérebro.

Deve ser usada com cautela, pois é uma droga potente e tem muita afinidade às proteínas. Se o paciente sofrer de problemas hepáticos não deve ser tratado com esta droga, pois se o corpo não metabolizá-la corretamente pode levar o paciente ao óbito, sem que nada possa ser feito nem mesmo com diálise.

Mecanismo de ação da Amantadina

Proteína da membrana viral M2 atua como canal iônico.

Amantadina bloqueia o canal iônico.

Como ele infecta o hospedeiro?

Esse vírus da influenza A entra na célula e acaba sendo fagocitado pela mesma, na tentativa desta célula em matar esse vírus. Porém, o vírus quer injetar o seu conteúdo genético na célula, ele não quer ficar dentro deste vacúolo/endossoma, senão ele não tem atividade.

Então o que o vírus faz? Tem uma proteína de membrana desse vírus que irá se juntar com a membrana do endossoma, atuando como um canal iônico e é justamente por esse canal que o vírus transfere o seu material genético ao hospedeiro. Assim, a Amantadina irá inibir esse canal, ou seja, bloqueia esse canal iônico, fazendo com que o material genético do vírus não saia e infecta a célula (desnudamento).

Para administrar a Amantadina tem que ter um período inicial do vírus para impedir que ele libere o material genético. Caso ele já tenha liberado o mesmo, a Amantadina não é o fármaco recomendado para este tratamento. Ou seja, a Amantadina é mais eficaz no início do tratamento, pois é neste momento em que haverá a transferência do material genético.

Farmacocinética

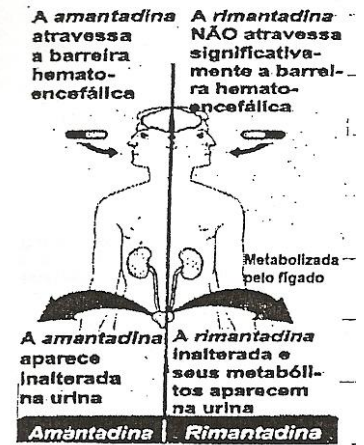
- Amantadina: fracamente metabolizada.
- Rimantadina: é metabolizada porque aparece tanto os seus metabólitos quanto a rimantadina inalterada.

Indivíduo que tenha uma infecção pelo vírus da influenza ou que tenha uma insuficiência hepática, nós podemos escolher o tratamento com Amantadina do que com Rimantadina.

Efeitos adversos

- Tonteira
- Insônia
- Fala arrastada

É contra indicada na gravidez



Tratamento de infecções virais herpéticas

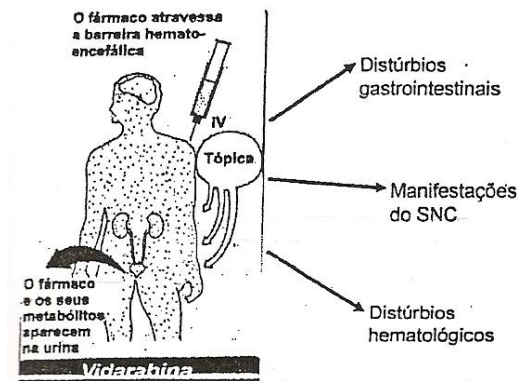
São drogas análogas da purina e pirimidina, convertidos em nucleotídeos ativos por enzimas celulares ou vírus específicos.

Vidarabina

Análogo da adenosina

Mecanismo de ação

A Vidarabina atua lá no lugar da adenosina. Para isso ela tem que receber os 3 fosfatos para que ela possa ocupar o lugar da adenosina na dupla hélice do DNA. Tem o mesmo efeito comum final contra o vírus do herpes simples, sendo o seu mecanismo e ação parecido, porém muda a base em que ele vai ocupar o lugar.



A diferença entre o Aciclovir e a Vidarabina é que esta última promove muitas alterações no hospedeiro, principalmente, distúrbio hematológicos. Assim, ela acaba sendo menos utilizados no tratamento das infecções herpéticas do que o Aciclovir.

Foscarnet

O Foscarnet não é análogo purínico ou pirimidínico (não nucleosídeo); trata-se de um fosfonoformato, análogo do pirofosfato.

Inibe a DNA polimerase viral ao se ligar diretamente ao sítio de ligação do pirofosfato. É particularmente valioso para o tratamento das infecções com os vírus herpes simples, varicela zoster e citomegalovírus resistentes aos nucleosídeos.

Administração: infusão intravenosa.

Pode causar grave nefrotoxicidade.

O foscarnet também atua no tratamento do vírus do herpes simples, mas ele não é um análogo purínico ou pirimidínico, mas sim, ele é um análogo do fosfato, do pirofosfato.

No complexo P/base/açúcar, o fooscarnet irá se ligar no lugar do fosfato, ao invés da base.

Nucleosídeos: Aciclovir e Vidarabina

Pacientes sensíveis aos nucleosídeos recomenda-se o Foscarnet.

Pacientes com insuficiência renal, deve ser evitada o uso da Foscarnet por causa nefrotoxicidade.

Interferons Humanos

Família de proteínas induzíveis, que são sintetizadas por células de mamíferos e atualmente produzidas pela tecnologia do DNA recombinantes.

O Interferon é um mediador inflamatório importante porque ele irá ativar o neutrófilo para que este fagocite o agente invasor. O interferon tem 2 mecanismos de ação: um dos mecanismos não causa lesão na célula, porque ele atua numa célula não infectada.

Mas como é isso? Ele é na verdade, um profilático. Ele atua na célula induzindo a mesma a liberar dentro dela algumas enzimas que ficam armazenadas esperando o vírus entrar para que elas inibam a replicação viral.

Em contra-partida, se ele atua numa célula infectada, ele faz com que ela expresse o receptor de MHC. Este receptor, quando expresso, irá apresentar o antígeno do vírus que está infectando a célula para uma outra célula, que é o linfócito T CDB (citotóxico - irá tentar matar esse vírus).

Esse linfócito citotóxico é potente e ele irá liberar enzimas para dentro da célula, porém, tais enzimas não são seletivas só para o vírus, mas sim, elas também matam a célula e isso é muito ruim.

O Interferon se liga no receptor da célula hospedeira e há uma sinalização intracelular que faz com que alguns pontos da célula sejam estimuladas e liberem as enzimas que bloqueiam a replicação viral (célula não infectada).

Já na célula infectada ele facilita que ela apresente uma proteína do vírus que está infectando a célula. Mas como ele faz isso? Ele induz a expressão do receptor de MHC, que é o receptor da célula apresentadora de antígenos.

Efeitos indesejáveis

Febre, cansaço, cefaléia e mialgia;

Mal estar crônico;

Depressão da medula óssea, exantemas, alopecia;

Distúrbios cardiovasculares, tireoidiano e hepático.

Agentes Anti-retrovirais

Fármacos utilizados para o tratamento da AIDS.

O HIV é um retrovírus de RNA.

Drogas não curativas que interferem na multiplicação do vírus e na progressão lenta da doença.

1. Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.
2. Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.
3. Inibidores da protease do HIV.

12. Inflamação

Inflamação: Mediadores do processo inflamatório

O acúmulo da placa dental causa o aparecimento de bactérias, que por sua vez liberam endotoxinas que estimulam células a liberarem substâncias como a histamina, a bradicinina que atraem células de defesa (neutrófilo, leucócitos).

Em um processo inflamatório agudo inicialmente ocorre a lesão celular por traumatismo genético ou imune, agentes químicos, microrganismos, extremos de temperatura, radiação, etc. Essa **lesão causa mobilidade das células da região, células como mastócitos** (sofrem degranulação, liberando mediadores como a histamina, leucotrienos, prostaglandina, fatores de ativação de plaquetas), **ativa sistemas plasmáticos e posteriormente ocorre a ativação de outros mediadores não locais atraindo células de defesa.**

Um antiinflamatório deve inibir os seus mediadores.

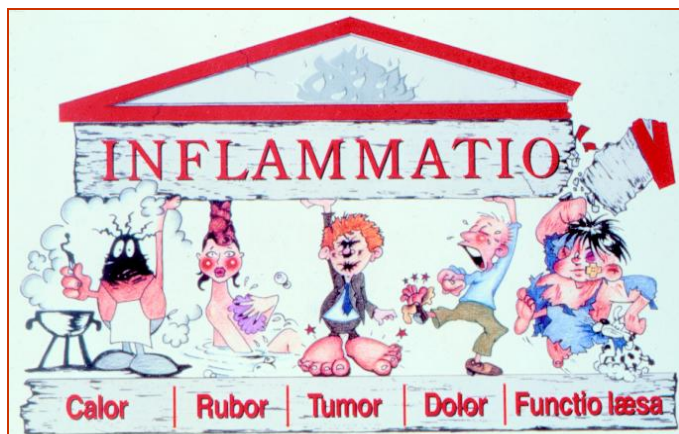
Cada mediador tem uma função especializada.

- **Quimiocinas:** quimiotática, ativa células, aumenta a liberação de citocina.
- **Complemento:** opsoniza, quimiotática, anafilática.
- **Moléculas de adesão intercelular**
- **Interleucinas** quimiotática, liberação de citocina.
- **Cinina:** aumenta permeabilidade, quimiotática, dor.
- **Leucotrieno:** aumento da permeabilidade, quimiotática, contração do músculo liso.
- **Prostaglandina:** contração do músculo liso, aumento da permeabilidade, quimiotática, dor.
- Existem outros mediadores.

Na inflamação, os vasos possuem as células se organizando para saírem em direção a lesão, por isso é necessário mediadores para reduzir a velocidade que o sangue circula e para a saída das células. Ocorre, portanto, um **exudato inflamatório, aumento da viscosidade sanguínea, estase vascular e inversão das correntes.**

Por definição, a **inflamação** é uma **reação de defesa** do organismo a estímulos nocivos, infecciosos ou não, **geralmente localizada, transitória e auto-limitada.** É **caracterizada** pela **produção de mediadores** inflamatórios e **movimento de fluidos e leucócitos** do sangue para o tecido extravascular.

Existem cinco sinais cardiais da inflamação: calor, rubor, tumor, dor e algumas vezes perda de função.



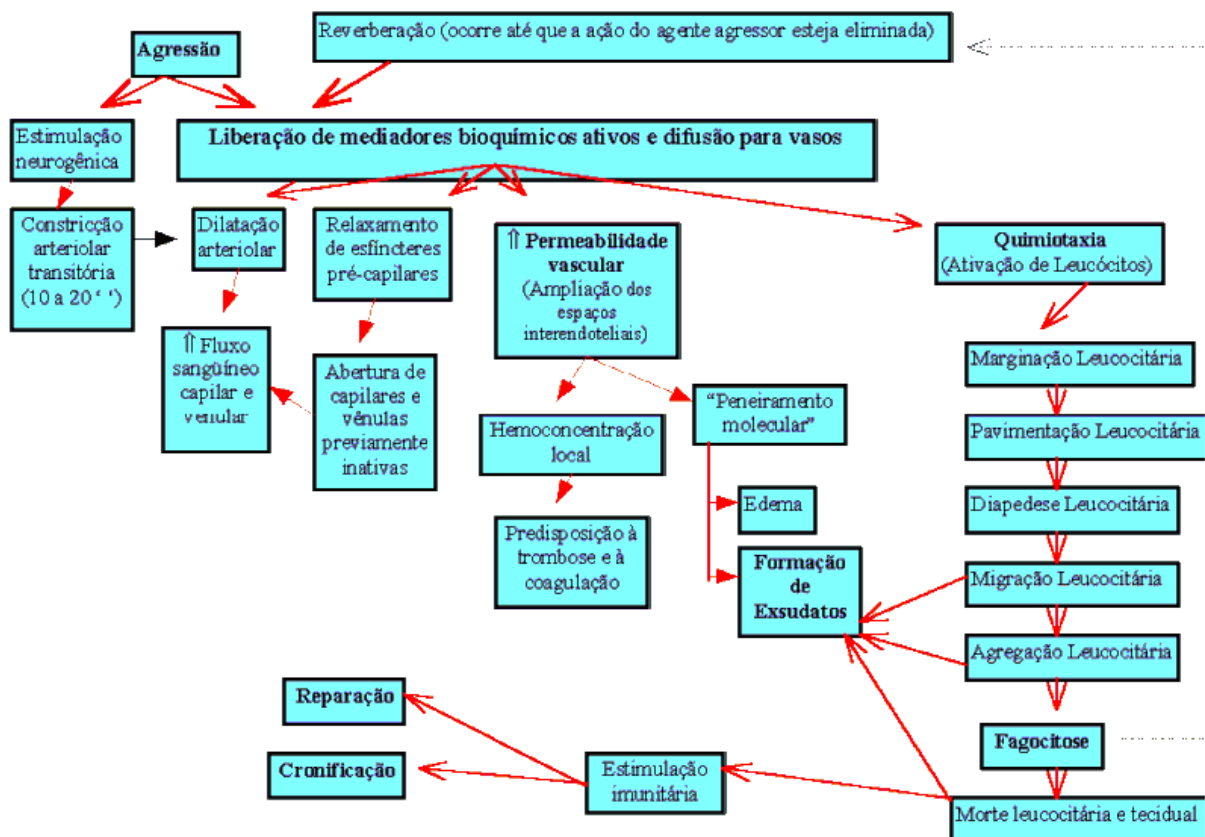
No processo inflamatório os vasos próximos ao local da lesão vão sofrer modificações como **aumento do fluxo e diminuição da velocidade** do sangue para permitir que as células se direcionam para o local da lesão. Ocorre também uma **dilatação arteriolar e venular**. Essas modificações se **caracterizam o edema**, que é o **extravassamento de líquido** do espaço intravascular para o espaço extravascular. Quando o edema é **rico em proteínas**, ele é denominado de **exsudato**, quando o edema é pobre em proteínas é chamado de transudato.

Estímulo inflamatório → liberação de mediadores → aumento da permeabilidade vascular → extravasamento de proteínas.

As células que saindo do vaso para os tecidos podem ter ação autócrina, ou seja, elas liberam substâncias que atuam sobre elas mesmas, ou podem ter ação parácrina, essas células liberam mediadores que atuam em outras células.

Marginalização e Aderência Celular: é a organização dos leucócitos dentro do vaso e que estão se preparando para sair. Esse processo é causado por mediadores de células residentes. Os mediadores estimulam as células endoteliais que por sua vez liberam substâncias que atraem os leucócitos. As células endoteliais ativada expõem receptores que fazem a adesão dos leucócitos que em seguidas rolam no endotélio para se ativarem pelas substâncias liberadas pelas células endoteliais, para então transmigrar.

Dessa forma, temos um leucócito ativado para tentar combater a lesão, as vezes fagocitando a bactéria.



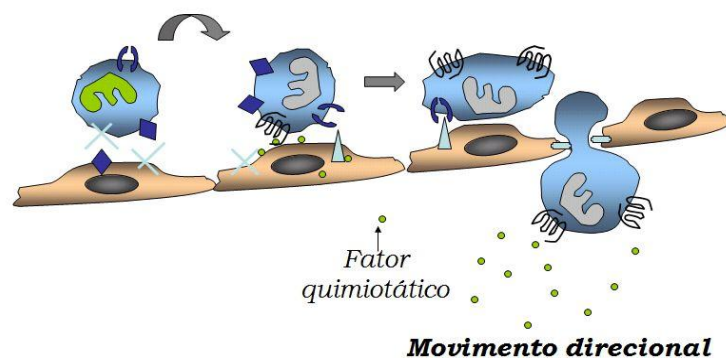
Fases da inflamação aguda

- **Fase inicial:** estímulos inicial com modificações na microvasculatura, mudanças estruturais induzindo o extravassamento (quanto mais a aderência do leucócito ao endotélio, mais é o extravassamento) e migração de leucócitos para o foco inflamatório.
 - **Amplificação:** mais mediadores inflamatórios solúveis são liberados e amplificados.
 - **Fase final:** acompanhada por inibição específica ou desaparecimento dos mediadores.
- Fagocitose

Leucócitos: Rolamento, adesão e transmigração

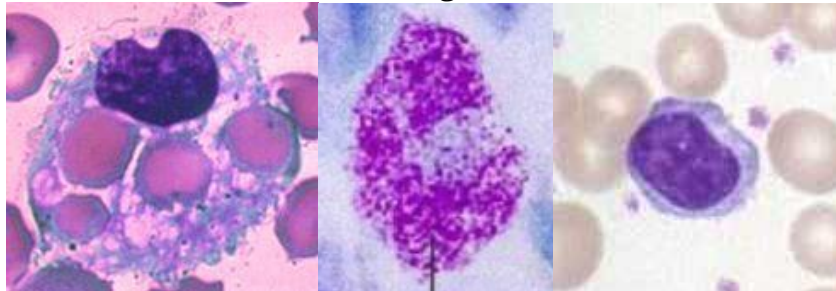
Moléculas de adesão: são receptores localizados no endotélio que aderem o leucócito (**selectinas, imunoglobulinas e integrinas**). Existem fármacos em estudo que antagonizam esses receptores.

Os fatores quimiotáticos direcionam os leucócitos para o local da lesão.



Células envolvidas no processo inflamatório:

- **Células residentes:** macrófagos, mastócitos e linfócitos.



Macrófago

Mastócito

Linfócito

- **Células estruturais:** endoteliais, epiteliais, fibroblastos e odontoblastos.
- **Células da resposta imune:** eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Ocorre uma interação dessas células → uma ativa a outra, potencializa outra, etc.

Origem dos mediadores inflamatórios

- **Derivado de células:** proteínas seqüestradas em grânulos, fosfolipídeos de membrana (via metabolismo ácido aracônico) e aminas vasoativas (mastócitos e plaquetas).
- **Precursos inativos no plasma:** proteínas do complemento (C3a e C5a), proteínas de coagulação ativas pelo Fator de Hageman.

Mediadores envolvidos no processo inflamatório

- Histamina
- Prostagladina
- Leucotrieno
- Cinina ou bradicinina
- Óxido nitroso
- Citocina
- Quimiocininas

Histamina

Molécula hidrofílica que **interage com quatro tipos de receptores**: H1, H2, H3 e H4. Ela é **formada pela histidina descarboxilase** a partir da histidina.

O **anti-histamínico** é usado em **casos de alergia**.

Os principais reservatórios de histamina são os mastócitos, mas também é encontrado no pulmão, mucosa nasal, duodeno, pele, estômago e nos basófilos (mastócitos no sangue).

As condições especiais que **induzem a liberação de histamina** são:

- lesão tecidual
- reação alérgica
- liberação induzida por fármacos ou substâncias estranhas.

Os receptores da histamina são ligados a proteína G.

Receptor H1: sua ativação induz aumento de cálcio intracelular e atividade da proteína quinase Ca dependente. Estão encontrados no músculo liso, endotélio e cérebro. E sua ativação está relacionada com a vasodilatação, aumento da permeabilidade celular e contração do músculo liso não vascular.

Receptor H2: sua ativação está associada com aumento dos níveis de AMP cíclico. Está localizado na mucosa gástrica, músculo cardíaco e cérebro. Causa estimulação da secreção de ácido gástrico, estimulação cardíaca direta e vasodilatação.

Receptor H3: foram descobertos há pouco tempo e parecem estimular a proteína G. Estão localizados em sítios pré-sinápticos sobre as terminações no SNC, locais pré-sinápticos, na mucosa gástrica, sistema cardiovascular e árvore brônquica, no cérebro. Sua ativação causa liberação de histamina no cérebro e possuem efeitos antagonistas sobre os efeitos estimuladores de receptor H1.

Receptor H4: parecem estimular a proteína G. É parecido com o H3. São expressos em células da linhagem hematopoética como eosinófilo, basófilos, mastócitos, células dendríticas e células T. Portanto, são encontrados no tecido intestinal, baço, timo, células imunes/inflamatórias. Possuem papel na quimiotaxia de mastócitos e eosinófilos. Regula o influxo de cálcio no mastócito, dessa forma impede a sua desgranulação funcionando como antagonista com propriedades anti-inflamatórias.

A histamina tem atividade nos receptores H1, H2, H3 e H4.

Agonistas da histamina: Dimaprit (receptor H2) e α -metil-histamina (receptor H2 e H3).

Antagonista da histamina: mepiramina (principalmete no receptor H1). Cimetidina (principalmente no receptor H2) e Tiopiramida (principalmente no receptor H3).

A histamina no processo inflamatório causa eritema e pápula → devido ao aumento da permeabilidade vascular, edema, induzindo a saída de neuropeptídeos. Essa pápula foi descrita por Thomas Lewis que ficou conhecida como resposta tríplice de Lewis, pequenas manchas vermelhas, localizada (dilatação de pequenos vasos); zonas de rubor com contornos irregulares (devido aos neuropeptídeos) e zona de edema localizada que causa a área da lesão inicial.

Fatores mediados principalmente pela histamina liberada dos mastócitos.

Outros efeitos farmacológicos que não são da tríplice de Lewis são a vasodilatação, aumento do peristaltismo e broncoconstrição (respostas iguais as da liberação de acetilcolina, parassimpática). Além de aumentar o estado de vigília e quando atua no H₂ aumenta a concentração de Cl no estômago.

O uso da Cimetidina, um antagonista da histamina, causa efeito contrário, inibindo a secreção gástrica e de pepsina, portanto a Cimetidina tem efeito antagônico em relação ao Betazol, revertendo o processo que foi induzido.

Os antagonistas do H₁ possuem efeito sobre a cinestose (enjoo).

Efeito da histamina sobre o sistema cardiovascular com a histamina ocorre uma queda da pressão e aumento da frequência cardíaca. Portanto, quando se administra histamina ocorre uma pequena queda da pressão sistólica e uma queda maior na pressão diastólica devido a vasodilatação direta e uma taquicardia reflexa.

Quando se administra Clofeneramina que bloqueia o receptor H₁, a pressão diastólica não se altera, a pressão diastólica apresenta uma decaída mais lenta, mas a frequência cardíaca apresenta uma ligeira decaída. Portanto, pode-se concluir que a histamina, após o bloqueio do H₁ não interfere tanto na pressão arterial, mas interfere na frequência cardíaca deixando-a menos taquicardia em comparação somente com a histamina.

Quando se administra Clorfeniramina (H₁) e Cimetidina (H₂) em seguida a histamina, o seu efeito é quase irrelevante, a pressão tanto sistólica como diastólica quase não se alterou, em relação a frequência cardíaca, houve um pequeno aumento.

Antagonistas de receptores H₁

- **Defenidramina (Benadrez)** tem atividade anti-colinérgica, efeito semelhante a atropina, causa boca seca, visão turva, constipação.
 - **Prometazina (Phenergan)** também possui atividade anticolinérgica.
 - **Hidroxizina (Atarax)** não tem tanta atividade anticolinérgica.
- Esses antagonistas induzem a **sedação** pois atuam a nível do SNC.

Os antagonistas H₁ de segunda geração:

Fixofenadina (Allegra); Loratadina (Claritin), Ceterizina (Zyrtec) → não induzem a sedação pois não atuam no SNC.

Fármacos carboxilados como Fexofenadina; Cetirizina e Levocetirizina possuem efeito sobre o sistema cardiovascular.

Uso clínico dos antagonistas H₁: nas reações alérgicas, na cinestose e distúrbios vestibulares, náuseas e vômitos da gravidez.

Interações farmacológicas

Terfenadina de Astemizol (2ª Geração): em associação com Cetoconazol, Itraconazol ou antibiótico macrolídeos como a Eritromicina pode causar arritmias ventriculares potencialmente fatais. Ocorre pois esses medicamentos inibem o metabolismo do antihistamínico aumentando a sua concentração no sangue causando bloqueio nos canais de Na/K do CP.

Efeitos farmacológicos da prostaglandina

Causa aumento a permeabilidade vascular, vasodilatação, e sensibilização de terminações nervosas nociceptoras periféricas (dor)

Exemplos de fármacos:

Alprastadil - PGE1: relaxamento do músculo liso.

Mesoprostol – derivado PGE1: citoprotetra na prevenção de úlcera péptica.

Obetetrícia – PGE2 e PGF2 α

Letanoprost – derivado da PGF2 α : oftalmologia.

Tipos de ciclooxigenase

Cox1: constitutiva (função fisiológica).

Cox2: a e b sendo respectivamente constitutiva e induzida em processos inflamatórios.

Cox3: induzida durante processo inflamatório, descoberto recentemente.

Os AINES, inicialmente, inibiam todas as Cox de forma inespecífica, mas estavam ocorrendo como efeito colateral problemas na mucosa gástrica, por isso criaram inibidores específicos para a Cox2, mas por sua vez podem causar alteração cardiovascular.

Diferenças entre Cox1 e Cox2:

A cox1 possui a fenda de abertura para a entrada de fármaco menor do que da Cox2. E para o fármaco ter um efeito ele necessita ligar-se em três pontos da enzima, na Cox 1 essa tríade está mais próxima, já na Cox 2 como existe uma bolsa lateral, um ponto fica mais distante.

Leucotrienos

Também é formado a partir do ácido aracdônico originado dos fosfolípídeos

Ácido aracdônico

↓ *5-lipoxigenase* *Leucotrieno hidrolase*

Leucotrienos A4 -----> LeucotrienoB4

↓ *Glustationa transferase*

Leucotrieno C4, E4, D4 e F4

Os leucotrienos C4, D4, E4 e F4 são conhecidos como cisteinel leucotrienos e atuam nos receptores cisLT causando aumento da permeabilidade vascular, ativação de células, indução da broncoconstrição, sendo importantes fatores alérgico, portanto, antagonista desses leucotrienos são usados em processos asmáticos, alérgicos.

O leucotrieno B4 atua no receptor BLT (BLT1 e BLT2), sendo este, específico, esse leucotrieno possui atividade quimiotática atraindo células para o foco inflamatório.

Os glicocorticóides, antiinflamatório esteroideal, induzem uma proteína (lipocortina), que por sua vez inibe a fosfolipase A2.

Fator ativado de plaquetas também é formado a partir dos fosfolípídios de membrana através da fosfolipase A2.

Suas ações farmacológicas são: vasodilatação local, aumento da permeabilidade vascular, fator quimiotático para leucócitos, esparmógeno na musculatura lisa brônquica e ileal, alteração da forma e liberação do conteúdo dos grânulos das plaquetas.

Bradicinina

É um nonapeptídeo clivado a partir da cininogênio, uma globulina plasmática, pela enzima proteolítica calicreína; por isso a bradicinina é um mediador plasmático e que sensibiliza os nociceptores.

Suas ações farmacológicas são: vasodilatação; aumento da permeabilidade vascular; estimulação das terminações nervosas na dor e estimulação do transporte iônico nas células epiteliais.

Existem seus antagonistas em estudo, mas ainda não foram liberados no mercado.

Sistema da cascata complemento, são mediadores plasmáticos formados a partir de componentes do plasma.

C3: interage tanto com a via clássica como a alternativa.

C3a e C5a: são conhecidos como anafilatoxinas e são capazes de liberar histamina dos mastócitos, o C5a é um potente agente quimiotático.

Complexo de ataque à membrana (MAC) é o agente ativo que induz lise do complemento.

Mediadores citotóxicos nos leucócitos

São substâncias encontradas nos grânulos dos leucócitos que são liberados em presença de um agente infeccioso e outros estímulos, essas substâncias induzem um processo inflamatório.

Enzimas nos grânulos dos leucócitos, enzimas, microbicidas, proteases, hidrolases ácidas.

Via L-arginina/nitric oxide

Especies reativas do oxigênio: superóxido, peróxido de hidrogênio, peroxinétrito, hidroxil.

Citocinas

São peptídeos liberados pelo tecido inflamado, células estruturais e células do sistema imune, que atuam de forma paracrina, ou autócrina.

Existem mais de 50 citocinas, incluindo as interleucinas, quimiocinas, fatores estimuladores de colônia, fatores de crescimento, interferons, fatores transformadores do crescimento, fator de necrose tumoral.

Em resumo, as funções das citocinas são divididas em 5 classes.

1. Citocinas que regulam a atividade leucocitária;
2. Citocinas envolvidas na imunidade natural.
3. Citocinas que ativam células inflamatórias.
4. Citocinas que ativam a hematopoese.
5. Quimiocinas

Obs.: muitas delas possuem efeito pleiotrófico (uma citocina é capaz de ter mais de uma função).

Quimiocinas: uma grande super família de citocinas quimiotáticas de pequeno peso molecular. São derivadas em 4 subfamílias sendo que cada uma possui um receptor específico.

Principais funções das quimiocinas: quimiotaxia, ativação de células inflamatórias, imunidade antiviral, imunoregulação, hematopoese, angiogênese, metabolismo e crescimento celular.

13. Antiinflamatório não esteroidais (AINES)

Cada mediador envolvido no processo inflamatório causa algo determinado. Como combater esses mediadores, em cada processo inflamatório?

Mecanismo de ação dos AINES: os antiinflamatórios não esteroidais atuam na cicloxigenase impedindo que se forma a prostaglandina a partir do ácido aracdônico.

Os AINES podem ser seletivo para uma determinada Cox ou não seletivo, por exemplo, a aspirina inibe a Cox1 e a Cox2, sendo mais específico para a Cox1. O Acetaminofeno (paracetamol) tem mais afinidade a Cox3. Já o **Diclofenaco é inespecífico**, atuando tanto na Cox1 como na Cox2, contudo não possui afinidade pela Cox3.

Portanto, os anti-inflamatório se diferem entre si de acordo com a sua especificidade e de acordo com a sua meia vida.

Os AINES possuem como ação primária inibir a Cox e então deve ter 3 efeitos:

- **Antiinflamatório:** modifica a reação inflamatória.
- **Efeitos analgésicos:** redução de certos tipos de dor.
- **Efeitos antipiréticos:** diminuição da resposta febril.

Mas não são todas as drogas que possuem todos os efeitos, cada fármaco induz uma intensidade para cada efeito.

Os **efeitos colaterais** dos analgésicos periféricos são por exemplo.

Acetaminofeno (paracetamol): hepatotoxicidade e lesão renal grave.

Ácido acetilsalicílico: desproteção da mucosa gástrica e broncoconstrição, pois a aspirina inibe principalmente a Cox1 que é responsável pela produção da prostaglandina E2 que protege a mucosa gástrica e causa broncodilatação. Em pacientes asmáticos evita o seu uso.

ANALGÉSICOS AÇÃO: indicados para o alívio de dores e febre

Tylenol
PRINCIPIO ATIVO: paracetamol (acetaminofen)

Novalgina
PRINCIPIO ATIVO: dipirona

Cafiaspirina
PRINCIPIO ATIVO: ácido acetilsalicílico e cafeína

Aspirina
PRINCIPIO ATIVO: ácido acetilsalicílico

FOTOS RAFAEL FALAVIGNA

LOTTE 2724 D
UM 12/05 FAB 1 2/03

Ácido acetilsalicílico (Aspirina) AAS

Descoberto a partir do tronco do salgueiro

Metabolização: ácido acético + salicilato.

O salicilato em grandes concentrações causa o salicismo.

A aspirina inibe a Cox1 de modo irreversível, mas possui um tempo longo, seu tempo de ação é determinado pelo fim da meia vida da Cox1. É um medicamento que só se liga a Cox1 pois seus sítio de ligação são mais próximos.

Suas propriedades farmacológicas são:

- Efeito antipirético
- Efeito antiinflamatório
- Efeito analgésico
- Efeito antiplaquetário



Na respiração causa broncoconstrição; há uma perda do equilíbrio ácido-base (pois devido à broncoconstrição, há uma maior necessidade de oxigenação, portanto, aumentando a produção de CO₂ ocasionando alcalose metabólica). Desconforto gastrointestinal, sangramento gástrico oculto e hemorragia aguda.

As doses terapêuticas são para efeito analgésico e antipirético, menor de 600mg. Para um efeito antiinflamatório, de 3,2 a 4mg/dia e para criança, 50 a 70mg/kg/dia.

Salicilato, metabólito do ácido acetilsalicílico, em concentração maior que 50mg/dia **causa salicismo**, causando inicialmente uma hiperventilação central, febre, desidratação, acidose metabólica, coma, colapso vasomotor, insuficiência renal e respiratória.

Os efeitos adversos da aspirina são:

- induz broncoconstrição: contra indicado para pacientes asmáticos
- induz lesão gástrica: contra indicado em pacientes com úlcera
- induz lesão renal: pois altera a sua filtração
- induz a hiperglicemia: contra indicado para pacientes diabéticos.

Contra-indicação:

Úlcera

Asma

Diabetes

Gota (2 g ou menos)

Infecção viral – Síndrome de Reyne

Estado de Hipocoagulação

Interações medicamentosas

- Antiácido: diminui a velocidade da absorção da aspirina
- Heparina ou anticoagulante orais: hemorragia
- Probenecida e Sulfinpirazona: diminuição da eliminação de uratos.
- Bilirrubina, fenitoína, naproxeno, sulfinpirazona, tiopental, tiroxina e triiodotironina: aumento da concentração plasmática causando prolongamento das meias-vidas do efeito terapêutico e toxicidade.

Acetaminofeno (Paracetamol): Tylenol

Possui atividade analgésica e antipirética e quase nenhuma atividade anti-inflamatória. É um medicamento específico para a Cox3, encontrada principalmente no cérebro.

Seu mecanismo de ação é inibir a Cox3

Porque esse fármaco tem ação antipirética e analgésica e quase não tem ação anti-inflamatória? Pois a febre é induzida pela prostaglandina a nível central e tem pouca atividade anti-inflamatória pois o acetaminofeno não possui atividade em locais com alta concentração de piroxidases como ocorre no processo inflamatório.

Indicação de uso:

- Não afeta os níveis úricos, portanto, paciente com gota pode tomar.
- Carece de propriedades inibidoras da plaquetas, permitindo a administração em pacientes com problema na coagulação.
- Pacientes com hemofilia ou úlcera péptica.
- Pacientes alérgicos a aspirina.
- Pacientes asmáticos

Doses terapêuticas do Acetaminofeno

- Efeito analgésico e antipirético – 325 a 1000 mg (Não exceder a dose diária de 2000 mg)
- Para crianças – doses simples de 40-480 mg



Os efeitos adversos ocorrem no caso de superdosagem aguda, sendo 6g ou mais em pequeno período de tempo, causando hepatotoxicidade → náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal.

Dipirona (Novalgina, Neosaldina)

Como atua a nível medular, causa uma diminuição do número de células do sistema Hematopoiético, diminuindo a produção célula e muitas vezes as células produzidas são atípicas. Esses efeitos adversos podem ocorrer em caso de doses elevadas ou em uso crônico.

A sua questão atual é a necessidade de proibir o seu uso aqui no Brasil ou não. Se questiona essa proibição devido aos seus efeitos adversos, por isso foi feito um estudo com quatro medicamentos: acetaminofeno, dipirona, aspirina e diclofenaco. O resultado mostrou que o diclofenaco foi o que apresentou maior efeito adverso e maior número de mortes.



Diclofenaco (Voltarem e Cataflan)

Possui atividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Atua tanto sobre a Cox1 como sobre a Cox2.

É um medicamento de alta potência pois reduz a concentração de ácido aracdônico dos leucócitos impedindo a produção de prostaglandinas no local. Esse medicamento também possui capacidade de se depositar nas articulações do líquido sinovial, por isso seu efeito pode ser prolongado.

Farmacocinética do fármaco: é absorvido por via oral, sua concentração plasmática atinge o pico em 2 a 3 horas, sofre metabolismo de 1ª passagem (50% da droga viável), liga-se a proteínas plasmáticas, sua meia vida no plasma é de 1 a 2 horas, pode se acumular no líquido sinovial. Sua duração do efeito é maior do que o tempo da sua meia vida plasmática.

Exemplo:

Cataflan®: diclofenaco de potássio → liberação intermediária.

Voltarem®: diclofenaco de sódio → liberação lenta.

A dose recomendada é de 100 a 200mg/dia.

Diclofenaco de sódio *versus* Diclofenaco de potássio

O sódio retém água, portanto, aumentar o volume plasmático, aumentando o débito cardíaco e, conseqüentemente a PA. Porém, essa conseqüência só ocorre se consumir 6g ou mais de sódio por dia e os comprimidos possuem apenas 50mg do sal, por isso ainda está em estudo se pode usar ou não em hipertensivos.

Usos terapêuticos:

Artrite reumatóide;
Dor muscular aguda;
Tendinite;
Dor pós-operatória;
Dismenorreia primária.

Os efeitos tóxicos são:

Sangramento de ulcera gastrointestinal;
Reação alérgica;
Retenção de fluidos;
Edema;
Comprometimento renal.



Piroxicam

Possui ação antiinflamatória, antipirética e analgésica. É um inibidor não seletivo da Cox. Sua meia vida é prolongada sendo de 50 a 60 horas, inibe a imigração leucocitária, diminui a produção de radicais de oxigênio e inibe a função dos leucócitos.

Usos terapêuticos:

Desordens agudas músculo esqueléticas;
Dismenorreia;
Dor pós-operatória;
Gota.

Efeitos tóxicos:

Reações gastrointestinais
Redução da excreção renal do lítio

Naproxeno

É inespecífica para Cox.

Sua absorção aumenta quando associado com bicarbonato de sódio e diminui quando com oxido de magnésio de hidróxido de alumínio. Tem uma meia vida de 12 horas e aumenta com doses acima de 500mg. Seu pico plasmático ocorre em 1 a 2 horas. É disponível em formulação prolongada.

Ibuprofeno

Sua ação antiinflamatória equivale a 4g de aspirina. É contra indicado em indivíduos com pólipos nasais angiodema, reatividade brônquica a AAS.
Irritação e sangramento gástrico é menos freqüente que os AAS.

Ácido mefenâmico

Possui atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória. Inibe tanto a Cox como a fosfolipase A2. Possui ação analgésica central e periférica e atinge o pico plasmático em 2 a 4 horas após a administração oral.

Inibidores da via lipoxigenase: inibe a produção de leucotrienos

- Inibidores da 5-lipoxigenase
 - Antagonistas dos leucotrienos: ainda não existe no mercado, apenas em estudo.
-

Inibidores específicos da cox2 – Coxibs

Celecoxibe, Rofecoxibe

14. Antiinflamatório Esteroidal

Os glicocorticóides são **anti-inflamatórios**. Não é só um fármaco que só tem atividade antiinflamatória, ele também é **imunossupressor**. Imunossupressor significa que **inibe o sistema imunológico**.

Falando fisiologicamente a gente tem a **produção de corticóide** no organismo que é o **cortisol**. Quando a gente vê essa produção muito **aumentada**? Quando estamos **em período de estresse** e também no **período da manhã** que a produção de cortisol é aumentada.

Quem controla essa produção? O hipotálamo. O **hipotálamo controla a produção** de cortisol, só a produção de cortisol? Não. O hipotálamo é o centro de tudo, que também controla o cortisol. Ele comanda só que ele não é o controlador total, ele dá o primeiro comando pra hipófise. A gente tem a hipófise posterior e a hipófise anterior. Cada uma é responsável pela produção de cada hormônio. Então a gente tem a neurohipófise e a adenohipófise.

Quem controla a produção de glicocorticóide? Ou seja, a produção final além do hipotálamo? A **adenohipófise**. O hipotálamo manda uma produção de uma substância para a adenohipófise que vai liberar um hormônio que vai atuar no córtex da supra renal, e essa supra renal vai produzir a glicocorticóide, cortisol fisiológico.

Quando isso ocorre, ou seja, pela manhã, a gente tem a ativação do hipotálamo pra produzir o CRF que é o fator de liberação de corticotropina, esse CRF vai estimular a adenohipófise a produzir o ACTH que é o hormônio acorticotrópico. O ACTH vai estimular o **córtex da supra-renal** a produzir **lipocorticóide e mineralocorticóide**. São duas substâncias produzida endogenamente, ou seja, fisiologicamente falando.

E a gente tem também o **glicocorticóide com uma função anti-inflamatória** que a gente pode administrar de uma maneira exógena. Qual a função desse glicocorticóide esta sendo produzido? Ele tem funções metabólicas, anti-inflamatórias, imunossupressoras, assim como o mineralocorticóide que vai atuar no metabolismo dos sais e da água.

Então, fisiologicamente falando, a gente tem o cortisol sendo produzido pelo nosso organismo que também tem ação anti-inflamatória. O organismo quando tem um agente invasor ele tenta combater o processo inflamatório e quando ele não consegue, já tem os sinais, como a febre.

Fisiologia da **glândula supra-renal**: na **medula** é produzida a **adrenalina** e no **córtex** o **glicocorticóide, mineralocorticóide** e os **hormônios sexuais**, tudo isso envolvido na glândula supra-renal. Alguém que tem alteração na glândula supra-renal terá todas essas alterações.

Então a gente tem os hormônios glicocorticóides (hidrocortisona e a corticosterona que são produzidas endogenamente) e os corticosteróides, os androgenos (hormônios sexuais).

O glicocorticóide é sintetizado a partir do colesterol logicamente tem ação do ACTH, da angiotensina 2 e é sintetizado que e a corticosterona, a fosfoterona e a hidrocortisona.

Tem como a gente inibir essa síntese com medicamento? Tem. Existem medicamentos como **trilostano** e a **metiratona** que são substâncias que vão inibir a síntese de glicocorticóides.

Cada um, uma etapa da síntese, cada um atuando numa enzima diferente, mas são substâncias que podem inibir a síntese de glicocorticóide. Todos os glicocorticóides que são sintetizados pela indústria farmacêutica, têm basicamente a estrutura da hidrocortisonas.

O que significa ter **efeito glicocorticóide**? Ter **atividade antiinflamatória e imunossupressora**. A síntese a partir da cortisona e das hidrocortisonas de alguns medicamentos que são utilizados atualmente com ação anti-inflamatória que são glicocorticóides.

Por exemplo, a cortisona, prednisona, metilpredsolona, hidrocortisona, prednisolona, flúor prednisolona, dexametasona, betametasona, triancinolona.

Qual é a diferença entre essas substâncias? Uma diferença importante: atividade anti-inflamatória, dependendo do radical adicionado essa ação anti-inflamatória pode ser potenciada porque é isso que se quer de um glicocorticóide.

Como quando a gente estimula o córtex da supra-renal a gente produz glicocorticóide e mineralocórticoide tem alguns glicocorticóides que tem ação mineralocorticóide.

O que significa ter ação mineralocorticóide? **Mineralocorticóides estão envolvidos no metabolismo de sais e de água**, então são substâncias que retêm isso, ou seja, substâncias que podem reter água, logo **causam edema**. Então se a gente tem um glicocorticóide que causa ação mineralocorticóide ele causa edema. Por exemplo, numa cirurgia de grande dimensão, cirurgia parodontológica onde tem comprometimento geral, ósseo inclusive, é importante que tenha edema no pós-cirúrgico? Não. E uma reação pro uso de glicocorticóide? Sim. Antes da cirurgia pode se utilizar um glicocorticóide sem ação mineralocorticóide.

A **cortisona** deu origem a **prednisolona** com uma dupla ligação conferindo uma atividade anti-inflamatória quatro vezes maior do que a cortisona. A partir da prednisona ocorreu a síntese da **metilprednisolona** que á a adição do metil, o que aumenta 6 vezes mais a ação anti-inflamatória quando comparada com a cortisona. E exatamente isso que a indústria farmacêutica faz, ela quer que os glicocorticóides tenham uma potente ação anti-inflamatória e uma ação negativa mineralocorticóide.

A prednisolona tem uma ação anti-inflamatória quatro vezes maior mas tem ação mineralocorticóide semelhante a cortisona. Já a metilprednisolona tem um aumento de 6 vezes mais da ação anti-inflamatória e uma diminuição da retenção de sódio, ou seja, uma diminuição da ação mineralocorticóide. A prednisolona que foi sintetizada a partir da hidrocortisona também pela adição dessa dupla ligação tem uma ação anti-inflamatória quatro vezes maior e a **fluorprednisolona** que foi sintetizada a partir da prednisolona com adição do flúor tem uma ação anti-inflamatória 20 vezes maior do que a hidrocortisona, só que a retenção de sódios dos dois (prednisolona e da fluorprednisolona) continua sendo a mesma da hidrocortisona. Eles tem ação mineralocorticóide.

A partir da fluorprednisolona houve a síntese dos três glicocorticóides que são mais usados atualmente que é a **betametasona**, **dexametasona** e a **triancinolona**. A Betametasona e a Dexametasona pela adição do metil e a Triancinolona pela adição de uma hidroxila. A simples adição dos dois radicais, tanto do metil quanta da hidroxila confere uma atividade **antiinflamatória 30 vezes maior** em relação a hidrocortisona, e a atividade de retenção de sódio nula, ou seja, a betametasona, a dexametasona e a triancinolona **não tem ação mineralocorticóide**.

Quando prescreve um anti-inflamatório pro paciente que a efeito desse medicamento induz ao edema, e se ele for atrapalhar o procedimento, você prescreve um anti-inflamatório esteroidal sem efeito mineralocorticoide. E se o edema não for influenciado em nada no tratamento podem usar os outros.

Existe diferente glicocorticóide que a gente pode escolher qual é o melhor. Tem o glicocorticóide que é o mais recente que é a **cortivasol**, que é o **mais potente com ação glicocorticoide sem ação retentora de sódio**. Além de ele ter estrutura semelhante a hidrocortisona já vista, ele tem um anel heterocíclico. Quando comparamos a hidrocortisona, a cortisona, hidrocortisona, corticosterona, prednisolona, metilprednisolona, triancinolona, a gente vê que todas tem afinidade ao receptor, a afinidade ao receptor de sódio a gente vai modificar em algumas delas. Por exemplo, a hidrocortisona tem ação anti-inflamatória 1 e retenção de sódio 1, se a gente comparar a triancinolona ela tem ação anti-inflamatória 5 e nenhuma retenção de sódio, a corticosterona tem uma alta retenção de *sódio*, tem uma ação mineralocorticoide.

Se a gente comparar a dexametasona e a betametasona tem uma ação anti-inflamatória de 30 vezes mais e a retenção de sódio da betametasona é até desprezível e a dexametasona ainda tem uma mínima ação retentora de sódio. Então existe diferenças entre esses anti-inflamatórios.

Mecanismo de ação. Os anti-inflamatórios não esteroidais atuam na ciclo-oxigenase por isso inibem a prostaglandina, tromboxano, prostaciclina. O glicocorticóides tem mecanismo de **ação nuclear**, então eles tem uma ação mais completa, só que os efeitos colaterais vai ser maiores.

O receptor do glicocorticóide não está na membrana como a maioria dos receptores das drogas como já foi vista, eles estão no citoplasma. Enquanto não tiver nenhum glicocorticóide para se ligar ao receptor, o receptor está inativo e para que ele fique inativo existe duas proteínas que estão ligadas ao receptor. A simples ligação dessas duas proteínas ao receptor confere a inatividade desse receptor. **O glicocorticóide vai penetrar na célula, vai chegar no citoplasma e procurar seu receptor/ vai se ligar ao seu receptor.**

Quando ele se liga no receptor as duas proteínas se desligam desse receptor e aí o receptor se torna um receptor ativo. Então o receptor sai do citoplasma e vai pra dentro do núcleo porque ele tem que se ligar no DNA da célula, só que ele tem que se ligar no ponto certo pra se ligar que é o elemento de resposta de glicocorticóide que é o ponto do complexo glicocorticóide-receptor.

Esse elemento de resposta do glicocorticóide quando ocorre a ligação do receptor pode ocorrer a transcrição, a tradução e a síntese de proteína, mas esse complexo pode se ligar numa outra posição do DNA chama elemento de resposta do glicocorticóide negativo que vai inibir a transcrição, tradução e conseqüentemente a síntese de proteína. Então o glicocorticóide ao mesmo tempo em que ele induz síntese ele inibe isso ocorre quando ele quiser. É por essa ligação aleatória que tem os efeitos colaterais bem proeminentes do glicocorticóide.

Na estrutura molecular do glicocorticóide tem um lugar que é o domínio de ligação, onde ele liga ao elemento de resposta do glicocorticóide na fita de DNA. Ele tem dois zínco que se ligam e faz com que essa ligação se torne forte e um domínio de ligação que é o domínio de ligação dos esteróides do glicocorticóide.

Então quando ele se liga no elemento de resposta positivo ele induz a síntese de algumas proteínas, quando ele se liga no elemento de resposta negativo ele reprime a síntese de algumas proteínas.

Dentre as que ele induz podemos citar a lipocortina 1 ou anexina 1 elas vão atuar na fosfolipase A2 (importante pra síntese do ácido aracdônico).

A partir do ácido aracdônico, a gente tem a ativação desse ácido por duas outras enzimas, a cicloxigenase que vai formar a prostaglandina, prostaciclina e tromboxano e a 5-lipoxigenase que vai formar os leucotrienos).

Quando a gente usa um anti-inflamatório não esteroidal a gente inibe a cicloxigenase, inibe prostaglandina, prostaciclina e tromboxano. O leucotrieno continua porque ele é derivado da 5-lipoxigenase e o anti-inflamatório não esteroidal só atua na cicloxigenase. **Os esteroidais vão atuar na fosfolipase A2 inibindo a fosfolipase A2 porque eles vão sintetiza uma proteína, ou seja, vão ligar ao elemento de resposta positivo induzindo a lipocortina.**

Essa **lipocortina vai atuar na fosfolipase A2 inibindo-a**. Apesar dele se ligar ao elemento de resposta positivo ele vai induzir a síntese de uma proteína que vai atuar na fosfolipase A2 inibindo ela, **mas também vai produzir outra proteína, a colagenase** (quando o glicocorticóide se liga no elemento de resposta positivo) **que inibe a síntese de colágeno.**

Durante um processo inflamatório quando usa um anti-inflamatório pra inibir a lesão tecidual e depois que a gente inibe o processo inflamatório, o que tem que acontecer com o tecido? Tem que ser reparado. O colágeno ajuda no reparo tecidual e como a colagenase inibe a síntese de colágeno, dizemos que isso é um efeito colateral dos glicocorticóides porque retarda o processo de cicatrização.

Como a colagenase retarda o processo de cicatrização? Retarda porque **quando o glicocorticóide se liga ao seu receptor e esse receptor se liga ao elemento de resposta do glicocorticóide no núcleo, ele se liga no positivo, produz colagenase**, a colagenase vai quebrar o colágeno e vai retardar o reparo do tecido. É um mecanismo contrario, e um efeito colateral do glicocorticóide.

Quando o glicocorticóide se liga ao elemento de respostas negativo ele inibe a citocinas inflamatórias, só que ele não escolhe qual citocina que ele vai inibir. A gente sabe por exemplo que entre as citocinas a gente tem a IL-2, qual a importância da IL-2 no linfócito? Induzir proliferação de linfócito o que é importante num processo inflamatório pra combater o agente invasor. Só que o glicocorticóide inibe citocina porque a citocina é inibida pela síntese, pela ligação do complexo glicocorticóide-receptor elemento resposta negativo. Então inibe IL2 também.

Então inibe proliferação de linfócito, o que é outro efeito adverso do glicocorticóide que é ação imunossupressora.

Não tem como escolher se ele se liga ao receptor elemento resposta positivo ou elemento resposta negativo. Então ao mesmo tempo em que tem um bom antiinflamatório pode ter também alguns efeitos colaterais.

Quando a gente tem a fita de DNA que tem a resposta do glicocorticóide, esse elemento está situado em um pedaço específico onde a fita de DNA sofre uma condensação, um emaranhado, as histonas, e é nela que vai ter o elemento de resposta dos glicocorticóides.

Para que essas histonas sejam ativadas, ou seja, pro elemento de resposta ser ativado existem co-fatores que ativam essas histonas, ou seja, que ativam o elemento de resposta. Além do complexo receptor-glicocorticóide se ligar nesse elemento de resposta tem que ter substâncias (cofatores) que tenham lá no núcleo o receptor que vão se ligar também nas histonas sejam ativadas induzindo a síntese de proteínas ou

reprimindo essas histonas para que elas não sejam ativadas e não ocorra síntese de proteínas que e quando ocorre o elemento de resposta negativo do glicocorticóide.

O dia em que soubermos quais são esses co-fatores específicos que ativam e inativam a gente consegue num medicamento glicocorticóide colocar um inibidor desse co-fator e escolher se quero que se ligue ao elemento de resposta positivo ou negativo.

Alguns co-fatores que impedem a ativação da histona a gente já sabe. Existe uma substância dentro do núcleo (substâncias nucleares) que impedem que o complexo glicocorticóide-receptor se ligue ao seu elemento de resposta e os co-fatores ativem esse complexo, a gente tem a N alfabeta (???) que impede que o complexo seja ativado.

O próximo passo é sintetizar um glicocorticóide que iniba esses co-fatores. Então a gente já viu que o mecanismo do glicocorticóide é nuclear porque atua na síntese do DNA da célula e ao mesmo tempo **ele produz uma proteína que pode atuar localmente inibindo a fosfolipase A2**, então mais uma ação importante da ação do antiinflamatório dos glicocorticóides e uma ação nuclear e uma ação local.

A gente sabe que produz cortisol endogenamente e o pico do cortisol é no pico da manhã, após o almoço a gente também tem um pouco de liberação. Então quando prescreve um glicocorticóide pro paciente, tem que lembrar a produção endógena que é uma produção fisiológica e essa produção fisiológica não tem os efeitos adversos que o glicocorticóide pode ter quando tiver como antiinflamatório.

O hipotálamo tem que ter um sensor pra perceber que além da produção que ele induz pra liberar a resposta, tem também o glicocorticóide exógeno. O que o hipotálamo faz? Quando ele percebe que existe uma quantidade de cortisol exógena ele diminui a produção dele diária, então tem o feedback, uma retroalimentação negativa trazido do hipotálamo.

A produção normal num adulto de cortisol é de 10 a 20 mg por dia, sendo que os valores máximo é pelo período da manhã, ou seja, a velocidade da secreção de cortisol, segue o ritmo circadiano.

Após as refeições também tem produção, mas não tão elevado quando na parte da manhã. O cortisol quando é liberado ele vai ao plasma pra circular sistemicamente, então ele se liga nas proteínas que estão lá no plasma, proteínas que são específicas pra ligação do glicocorticóide que são a CVG proteína, (globulinas ligantes no glicocorticóide).

As proteínas tem níveis plasmáticos que tem que ser corretos para que o glicocorticóide se ligue e ele possa correr sistemicamente realizando seu efeito fisiológico. Existem algumas doenças que podem alterar essa quantidade de globulina de ligação dos glicocorticóides no organismo.

Por exemplo, situações em que essas imunoglobulinas estão elevadas na gravidez, na administração de estrogênio e no hipertireoidismo. Situações em que essas globulinas de ligação do glicocorticóide está diminuída, no hipotireoidismo, no efeito genético na síntese dessa proteína ou no estado de deficiência dessa síntese. Qualquer uma dessas situações vai alterar a produção ou aumentar a produção de glicocorticóide no organismo.

Quando for prescrever glicocorticóide tem que prescrever no período da manhã por ser o período de pico da produção de glicocorticóide. Se prescrever antiinflamatório esteroide pro paciente, o hipotálamo vai perceber que já tem glicocorticóide no

organismo então vai produzir menos pra chegar no pico e durante o período da tarde decair pra de manhã novamente ocorrer a produção.

Se prescrever o glicocorticóide no período da tarde onde o glicocorticóide já está decaindo, ele vai subir novamente e quando chegar no período da manhã o hipotálamo vai ver que não precisa produzir cortisol porque já está com pico elevado e durante uma semana ou um mês a supra renal não vai trabalhar porque toda vez de manhã o hipotálamo vai perceber que o glicocorticóide ainda tá elevado, não precisa produzir e aí induz a atrofia da supra renal do paciente, por isso que é aconselhável a prescrever glicocorticóide pela manhã porque o hipotálamo tem um sensor que controla essa produção e fisiologicamente falando durante o período da tarde até a noite e o período em que o cortisol tem que estar diminuído para no período da manhã novamente ocorrer a produção.

As pessoas que tem que fazer o uso do corticóide de uma maneira crônica, como em doenças auto-imune utilizam-se mais as novas drogas imunossupressoras do que o glicocorticóide que têm todos esses efeitos colaterais.

O excesso de glicocorticóide induz uma síndrome. O glicocorticóide vai ter ação, portanto, no metabolismo dos carboidratos e das proteínas, nos lipídeos e no equilíbrio eletrolítico visto que existe alguns fármacos glicocorticóides que tem ação mineralocorticóide então vão atuar na ação glomerular.

Um das ações dos glicocorticóides é estimular a **gliconeogênese** (vai ter aumento de síntese de glicose, logo tem que aumentar a insulina que vai quebrar a glicose diminuindo a glicose livre para ativar as células livres) e vai ter captação de glicose reduzida e terão que usar outra fonte de energia, e vão usar a proteína, lipídeo, então tem a produção de glicerol, aminoácidos, ácido graxo diferente dos carboidratos e isso não é um mecanismo muito bom de ação do glicocorticóide.

O efeito do glicocorticóide sobre as citocinas é importante e também não é. É importante porque inibir essas citocinas inflamatórias pra inibir o processo inflamatório, mas não todas as citocinas inflamatórias. A IL2, vai atuar na proliferação de linfócitos, IL3 e IL5 vão atuar lá na célula tronco, na medula óssea pra estimular a célula tronco a produzir leucócito. Tem ação antiinflamatória e imunossupressora. Todas essas ações acontecem ao mesmo tempo.

Quando a gente tem concentração maior que 30 mg por mais de uma semana de glicocorticóides a gente vai começar a ter os efeitos adversos pronunciado, por exemplo: a hiperglicemia e a liposúria, a miopatia, osteoporose, osteonecrose porque o glicocorticóide estimula os osteoblastos e os osteoclastos, um quebra a proteína da matriz e o outro sintetiza a proteína da matriz. Se estimular quem quebra a proteína da matriz, ele está induzindo uma fraqueza óssea, além de inibir proteínas, hormônios que são importantes pro crescimento. Além de inibir a prostaglandina E2 que é importante pra proteção da mucosa gástrica. Efeitos oculares sobre o SNC, como o edema que nem todos glicocorticóides produzem, alteração da distribuição da gordura corporal, aumento da susceptibilidade a infecções porque é um imunossupressor e supressão da função renal se for administrado glicocorticóide num período que não seja de manhã.

Pessoa com excesso de glicocorticóide (síndrome de Cushing), ele tem acúmulo de gordura abdominal e na corcunda, que fica parecida com corcunda de búfalo, tem equimose fáceis, cicatrização deficiente, necrose da cabeça do fêmur, hipertensão, cataratas, aumento da pressão intracraniana, face de lua cheia.

O uso terapêutico na odontologia e em cirurgias parodontológicas, dos implantes, é importante salientar que a ação antiinflamatória dos glicocorticóides é mais potente do que a não esteroideal.

Então dependendo da situação o não esteroideal não vai ter função nenhuma apesar de ser anti-inflamatório não vai impedir o mediador que está envolvido naquela inflamação, também pode ser usada nos distúrbios temporomandibular, nas recuperações pós operatória e nas anafilaxias ou nas reações alérgicas, também utiliza-se a glicocorticóide nas ulcerações, sistêmica ou topicamente o balsamo de triancinolona ou o gel de fluorxinonida que são glicocorticóides que podem ser utilizados, pode ser utilizado a corticóide tópico como para líquen plano.

Sempre lembrar que diminui a resistência a infecções porque o indivíduo está imunossuprimido e cicatrização de feridas deficiente das feridas porque induz a síntese de colagenase que quebra o colágeno. Então não prescreve glicocorticóide pra indivíduos imunossuprimido ou que tenha dificuldade de cicatrização. Para paciente que tenha função renal comprometida tem que ter concentração maior de glicocorticóide porque ele não vai ter produção fisiológica de cortisol.

Interação medicamentosa: carbamazepina, rifampicina, fenobarbital acelera o metabolismo do cortisol. Os estrogênios e os anticoncepcionais orais, aumentam a meia vida do corticosteróide porque aumenta as globulinas de ligação do glicocorticóides, vão ficar mais tempo lá.

O salicilato aumenta a depuração renal dos glicocorticóides, a progesterona tem uma atividade anti-glicocorticóide e o **cetoconazol inibe a síntese de corticosteróide**. Existem determinadas situações como doença renal, doença hepática, a prednisona diminui a ação do efeito do glicocorticóide. Além de termos algumas interações medicamentosas, o paciente que tem doença hepática pode diminuir o efeito do glicocorticóide quando utiliza a prednisona.

16. Neurobiologia da Dor

O que é a **dor**? **Sinal de alerta** de algum dano. Freud disse que a dor estava relacionada com as **terminações nervosas livres**. A gente tem terminações que são estimuladas e ocorrem alguns exemplos para que essa dor seja sentida.

Segundo o instituto da dor, a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial. **Para que se tenha essa dor** tem que ter as terminações periféricas nervosas, um receptor para ser ativado que no caso da dor é o nociceptor. Então, **o nociceptor tem que ser ativado**.

Quando tem uma lesão tecidual, **no local da lesão** tem **células residentes** e elas **liberam mediadores inflamatórios**, também tem **inervação** e essas inervações tem **varicosidades**, essas varicosidades tem **neuropeptídeos** e esses neuropeptídeos também são lesados e liberados.

Tudo isso favorece a estimulação e a **sensibilização** desse **nociceptor**. Então quando a gente tem a ativação desses nociceptor existe uma **despolarização da fibra** que vai até o corno dorsal da medula espinhal, faz sinapse com o segundo neurônio leva informação até os centros superiores e só aí a gente observa o trajeto da dor.

Quando a gente tem a estimulação desses nociceptores a gente tem a **nocicepção** que é exatamente os **estímulos nocivos sendo transmitido ao SNC**, e esses **nociceptores** tem a definição de **terminações livres de neurônios pseudo-unipolares** cujos corpos celulares estão localizados nos gânglios das dorsais e nos gânglios cranianos.

Nociceptor é um receptor sensorial que envia sinal que causa a percepção da dor em resposta a um estímulo que possui potencial de dano. Nociceptores são terminações nervosas responsáveis pela nocicepção.

A ativação pode ser por um estímulo mecânico (lesão tecidual), pelo estímulo térmico, por estímulo químico nocivo que se localizam em determinados lugares. A gente tem nociceptor em vários lugares como na pele, nas articulações, nos músculos, nas vísceras, onde a gente todos os nociceptores sendo estimulados e causando dor.

O dente também tem terminações nervosas e quando tem uma lesão essa informação é levada pelo mesmo caminho do trajeto do estímulo doloroso até o centro superior. Nesse trajeto existem algumas coisas que vão, algumas partes que vão passando nesse trajeto. Então a gente tem a **liberação de mediadores inflamatórios** (citocinas, **fatores de crescimentos, neuropeptídeos, que vão estimular as fibras nervosas que são a fibra A e fibra C**) que na maior parte da dor, na odontologia, dor inflamatória.

As fibras A e C em algum momento se reúnem formando um complexo e esse complexo chega até o centro superior e a gente tem a dor. Logicamente que quando esse sinal chega lá no tálamo e o córtex cerebral existem vias eferentes inibitórias que vão liberar substâncias que vão tentar inibir essa dor, quem são elas? **As endorfinas**, então a gente tem, fisiologicamente falando, uma **substância que pode inibir a dor no nosso organismo**.

As fibras são A e C existe uma diferença na velocidade de condução de estímulo nervoso nessas fibras porque existe uma diferença entre as duas fibras uma é **mielinizada** que é a **fibra A**, então a **condução do impulso** nervoso se torna **mais rápido e a fibra C amielinizada**.

Quando nós temos uma dor aguda qual fibra vai ser estimulada primeira? Pra sentir essa dor aguda? As duas tem o nervo periférico. As duas serão estimuladas! Qual a resposta que vai chegar primeiro ao SNC? É a fibra A, porque a velocidade de despolarização vai ser mais rápida. E na dor crônica que é uma coisa mais tardia é a fibra C.

Agente tem os **estágios da dor**, que são divididos e dor fisiológica, onde tem um estímulo nocivo que pode ser térmico, mecânico ou químico, esse estímulo vai estimular a nociceptor que tem receptores para que tenha despolarização da fibra e pra ter despolarização dessa fibra tem que ter estímulo que vai estimular a fibra e vai ocorrer a despolarização que vai ter a entrada de cálcio e de sódio.

Então, tem que ter o estímulo que ative esses canais iônicos para que ocorra a abertura desses canais iônicos, sódio e potássio a célula e a despolarização de fibra. Tudo isso acontece na dor fisiológica, na **dor inflamatória** onde a gente tem a **estimulação das fibras liberando mediadores inflamatórios** e a dor onde a gente tem uma **dor causada por uma lesão central ou periférica**.

Caracterizando esses três tipos de dor, **dor fisiológica tem um alto limiar**, é **localizada** e necessita de um estímulo resposta. A **dor inflamatória** pode ser somática, onde a gente tem lesão tecidual com **liberação de mediadores que vão envolver a estimulação de músculos, pele, fáscia e osso** e vão colocar onde tem os nociceptores nas vísceras profundas. E a **dor neuropática** que surge de uma **atividade estômato sensorial**, tanto do sistema nervoso central (neuralgia do trigêmeo) quanto periférico, e ativado por estímulos térmico, químico e mecânico ativando os canais iônicos dos nociceptores.

A gente tem diferentes canais iônicos que ativam diferentes mensageiros. **Na dor neuropática ocorre a abertura dos canais iônicos**, a **despolarização** da fibra que e o corno dorsal da fibra espinhal onde vai fazer sinapse com o segundo neurônio e levar as informações aos centros superiores onde ele vai ter a sensação da dor.

A **mesma coisa acontece na dor inflamatória, mas aí a gente tem os mediadores inflamatórios estimulando os nociceptores**, tanto os mediadores decorrentes de células residentes locais quanto células que migraram do vaso sanguíneo mais próximo liberando mediadores que vão liberar esses nociceptores. Mediadores como bradicinina, histamina, serotonina, prostaglandina, ATP, TNF (e uma citocina), fatores de crescimento como fatores do crescimento do nervo, interleucinas, tudo isso estimulando para que ocorra a despolarização e aí sinapse no corno dorsal da medula espinhal com segundo neurônio levando as informações até o centro superior.

Durante o processo inflamatório a gente sabe que a dor é um dos cinco sinais característico da inflamação. Então a gente tem todos os mediadores sendo liberado, cada um com a sua função determinada e conseqüentemente tendo a dor como um dos estímulos.

A dor neuropática a gente pode ter uma lesão a nível periférico ou a nível central também levando as informações aos centros inferiores.

Como a gente vai estudar essa dor inflamatória? Quais os mecanismos que a gente têm pra deter esse caminho do estímulo nervoso? A gente tem os **analgésicos centrais** e **analgésicos periféricos** que serão nas próximas aulas. A gente tem os **anestésicos** que não são analgésicos, mas inibe a condução do impulso nervoso, inibe a despolarização e conseqüentemente também não vai ocorrer a dor.

Quando que a gente vai usar cada um deles e para o que? Em que momento? Então primeiro precisa saber quem tem que ativar os nociceptores, a ativação desses

nociceptores é causada por uma lesão tecidual onde tem liberação de mediadores inflamatórios quanto neuropeptídeos. Esses mediadores vão causar a abertura dos canais iônicos para que ocorra entrada de íons e despolarização da membrana e despolarizando a membrana até o corno dorsal da medula espinhal fazendo sinapse com o segundo neurônio.

Nós podemos ver que o primeiro neurônio libera substâncias que vão estimular o segundo neurônio a despolarizar e levar as informações até os centros superiores.

Então a gente tem uma sensibilização dos nociceptores onde diminui o limiar de despolarização e aumenta a resposta dos estímulos sublineares.

Tem pessoas que recebem um estímulo diferente e não sente dor e tem pessoa que é estimulada pelo mesmo estímulo e já sentem dor, por que isso? Será que, todo potencial de ação causa uma despolarização da fibra? Não, nem todo. Porque nem todo? O que o potencial de ação precisa pra despolarizar a fibra? Tem que chega a um limiar, cada um tem um limiar.

Então para ter a ativação do nociceptor depende de cada nociceptor primeiro ser sensibilizado. Chegar ao seu limiar de ativação e esse impulso seguir a frente.

Hiperálgia é uma algia, ou seja, uma sensação de dor, só que essa resposta de dor esta aumentada. Então **Hiperálgia é o aumento da resposta dolorosa aos estímulos que causam dor.**

Um dos mediadores que vão causar hiperálgia é a **prostaglandina**. A prostaglandina além de ser um mediador inflamatório que vai causar vasodilatação e outras coisas mais, ele é uma substância algésica capaz de sensibilizar e ativar o nosso nociceptor diferentemente da alodinia. Se a hiperálgia é o aumento do estímulo doloroso, alodinia é a resposta um estímulo que normalmente não provoca dor. Todo estímulo provoca dor? Não, existem estímulos que não chegam ao limiar de despolarização para que ocorra a condução do estímulo nervoso.

Na hiperálgia existem substâncias que estão envolvidas especificamente para que ocorra essa sensibilização e ativação do nociceptor. Prostaglandina, dopamina, cálcio, ativando o AMP cíclico vão fazer com que essa despolarização ocorra.

Além da prostaglandina, a histamina e a bradicinina (mediador plasmático) também são mediadores que são liberados rapidamente após uma lesão tecidual. Tanto a **histamina** quanto a **bradicinina** durante um processo inflamatório eles **aumentam a permeabilidade vascular**, causam **vasodilatação** e **estimulam o nociceptor** para que ocorra a despolarização dessa terminação nervosa e a indução do impulso doloroso.

Existem vias de transmissão de sinal, vias moleculares, que faz com que essa terminação nervosa seja estimulada. Então a gente tem liberação de mediadores inflamatórios que vão estimular fosfolipídeos de membrana. Por exemplo, vai estimular a adenililociclase (estimula a produção do AMP cíclico, conseqüentemente vai estimular a proteína quinase A. A proteína quinase A vai atuar tanto no canal iônico de potássio quanto no do cálcio, ela permite que ocorra aumento da entrada de cálcio na célula e fechamento do canal de potássio porque a célula precisa despolarizar. Além disso essa proteína quinase A após ser ativada, ela induz também a síntese e abertura dos canais de sódio que é o que ocorre que são os íons principais que a gente precisa para que ocorra a despolarização), proteína G.

Então acontecendo o **aumento de sódio** e o **aumento de cálcio na célula**, na terminação nervosa e isso pode fazer com que ocorra mobilização de mediadores que estão armazenados nas varicosidades e esses mediadores sejam liberados como, por exemplo, a glutamato para que estimule o segundo neurônio e ele despolarize e leve as informações aos centros superiores.

Resumindo o **trajeto do estímulo doloroso**, a gente tem **ativação dos nociceptores** que pode ser pela histamina, pela bradicinina, pela prostaglandina. A **condução** desses estímulos **pela vias nervosas periféricas, até o SNC, passando pelo corno dorsal da medula espinal**, onde faz **sinapse com o segundo neurônio, até levar as informações aos centros superiores** (tálamos e córtex cerebral) onde vamos ter a **sensação de dor**. Quando esse estímulo chega no tálamo e córtex cerebral rapidamente as vias eferentes inibitórias são ativadas para modular essa sensação de dor. Então em alguns momentos essa sensação da dor pode ser modulada e inibida e em outras não, e aí a gente tem que fazer uso dos analgésicos.

Em que situações esse trajeto do estímulo doloroso vai ser interrompido? Na amputação porque não vai ter os nociceptores periféricos então não tem como estimulá-los, então é dos fatores que pode ocorrer a exceção do trajeto do estímulo doloroso, e como a gente ta falando de dor referida a gente tem algumas terminações nervosas que estão na periferia que vão se juntar no mesmo tronco nervoso.

E esse tronco nervoso vai levar informação pro SNC. Por isso que a gente vê indivíduos que tem algum membro amputado sentir dor, como a dor do dente fantasma, porque a gente sabe que existem diferentes ramificações na periferia nervosa e que em alguns momentos essas ramificações se unem num único tronco e essa informação é levada pro SNC.

A dor pode ser caracterizada temporalmente (aguda/crônica), topograficamente (localizada/ generalizada, tegumentar/visceral), fisiopatologicamente (orgânica/psicogênica), também pode ser caracterizada quanto a sua intensidade (leve/moderada/severa).

A dor aguda na odontologia existe alguns exemplos: dentina exposta, inflamação da polpa, abscesso, lesão de cárie tudo isso e um tipo e dor aguda que é a dor mais comum na odontologia. O tratamento dessa dor tem que ter evidência, a gente tem que achar o foco exato que essa dor esta sendo desencadeada, a gente achando isso, a gente faz um tratamento farmacológico.

A dor aguda é um tipo de dor que questões psicológicas ou questões comportamentais (se alterar o comportamento do indivíduo, muita pouca coisa vai ser mudada essa dor aguda). A dor aguda é predominantemente tratada com medicação diferentemente da dor crônica, onde a dor pode ser causada por algum fator psicológica ou por algum fator comportamental que nem sempre a gente usa a terapêutica medicamentosa. A gente pode usar alguma terapia alternativa como terapia, mudança de comportamento, fitoterápico e etc. Exemplo do dor crônica odontalgia atípica, a dor facial psicogênica, aneralgia diabética ou pós-herpética, os distúrbios da ATM (nem sempre é necessário tratamento odontológico, dependendo da causa), fibromialgia, entre outros.

Se o paciente esta sentindo dor tem que detectar a dor e souber se ele realmente esta sentindo dor? Como e que eu vou saber que ele esta realmente sentindo dor? As vezes ele pode estar com medo, mas se ele falar que esta com dor. O cirurgião dentista vai ter que usar um método para inibir a dor e no consultório ele vai usar um anestésico.

Será que me paciente tem medo de agulha? As vezes ele pode nem ta sentindo dor, ou esta sentindo dor e não fala por medo da agulha, porque afinal estar ou não sentindo dor é uma resposta que só pode saber perguntando, principalmente no ser humano que pode emitir som, emitir palavras, no animal se ele esta com dor ele com mudanças comportamentais que faz com que o animal mostre que esta com dor.

Os cirurgiões dentistas que estão envolvidos na dor orofacial, existem escalas que são aplicadas ao individuo para que se avalie se realmente ele esta com dor ou não e junto com essas escalas que são de diferentes tipos também tem os questionários que são aplicados para que juntando todos eles seja avaliado se realmente aquele procedimento aplicado induziu dor ou não. Existem as escalas numéricas que vai de 0 a 10, onde os números iniciais são, sem dor, dor leve, dor moderada e os números finais são dor intensa, dor exagerada. Tem a escala analógica que o individuo pergunta se esta com dor ou sem dor. Tem as escalas dos copos que vai de um a cinco, onde o cinco é a dor intensa e tem a escala das faces que vai do zero (sem dor) ate o 10 onde tem a face enrugada, que é a face que mostra que o individuo esta sentindo dor. Então são procedimentos que podemos real mente avaliar se o paciente esta sentindo dor porque a dor e uma ação subjetiva, não depende de você verificar isso com 100% de certeza esta com dor, nem se ele esta apresentando uma patológica e essa patologia é sinal de dor, as vezes não, depende do limiar, ela pode ser sinal de dor para uma pessoa mas pra outra ela não é.

Existem situações quem a gente pode ter dor, mas cada um e cada um. Existem situações em que essa dor pode causar uma segunda dor que e a dor referida. Por que o paciente que sofre infarto do miocardio, ele fica com uma lesão no coração e tem irradiação da dor pelo membro superior.

Se a gente observar aqui, a gente tem uma fibra que sai do coração e uma fibra que sai da periferia, essas duas fibras vão se encontrar no corno dorsal da medula espinhal e vão fazer sinapse com o mesmo segundo neurônio e vai ser levada só uma informação a centro superior.

Um foco de dor pode não ser no mesmo local da inflamação. Tem que fazer um exame completo de todos os elementos pra saber onde que foco inflamatório esta localizado. Isso foi comprovado com pesquisas que faziam estímulo elétrico em determinado ponto e depois de 5 minutos ele apresentava dormência, de rigidez e depois de 20 minutos dor de cabeça que seria a dor referida por causa da inervação e a formação do tronco principal. O mesmo acontece com estimulação nociva e cinco minutos após a dormência e rigidez e vinte minutos após a estimulação a dor de cabeça irradiando para esse local. Então e importante avaliar qual o foco inflamatório, em que local esse foco inflamatório está sendo desenvolvido para o tratamento no local.

Alguns tipos de dor na odontologia: dor dental, a dor induzida pelo jato de ar (estiramento das fibras que vão inervar os odontoblastos e o próprio tecido local se invaginando pelos canaliculos, tendo um estiramento da fibra nervosa e tendo dor do mesmo jeito acontece com estímulo frio sobre a polpa, dor periodontal que pode ter uma inflamação que pode acometer pericalmente, ou um abscesso periodontal, também tem a dor gengival que também é uma dor de origem inflamatória que também deve ser uma dor causada por analgésico, a dor de mucosa que pode ser localizada ou difundida e essa dor pode ser induzida por um trauma físico, químico ou térmico, ou infecção viral, bacteriana ou fúngica e a dor da ATM que é uma dor complexa, que nem sempre é induzida por um foco inflamatório, as vezes é stress, que tem ansiedade. Só vamos saber disso fazendo todas as perguntas ao paciente, como tipo de dor que esta sentindo, em que musculatura esta doendo, em que hora ele sente mais dor.

O tratamento da ATM pode ser medicamentoso, pode ser por placas oclusais e por massagens e isso depende do estudo que você vai fazer com seu paciente. A terapêutica ideal depende do tratamento que vai ser dado ao seu paciente para descobrir o que ele tem, não só na ATM, mas em todas as outras doenças. Por isso que é importante tratar o paciente de maneira correta e prescrever o medicamento ideal.

Todos os medicamentos tem efeitos colaterais e todos eles também tem interação medicamentosa, quanto mais medicamento, mais interação medicamentosa tem. Se você prescreve um medicamento que não é o medicamento correto, sua terapêutica esta por água abaixo porque não vai tratar e o paciente vai continuar sentindo dor.

Então para termos o tratamento farmacológico correto da dor, existem alguns medicamentos que a gente pode utilizar, por exemplo, os **analgésicos de ação central**. Um deles é ópio que é derivado de uma planta que é a papola, e a partir do ópio que nós temos a **morfina** que é um analgésico potente.

E também temos os **analgésicos de ação periférica** que são: a **dipirona**, **paracetamol**, **ácido acetilsalicílico**, que são analgésicos, com exceção do ácido acetilsalicílico que é um antiinflamatório, mas a dose analgésica dele é diferente da dose de antiinflamatório e a dipirona e o paracetamol não tem ação antiinflamatória, só tem ação analgésica e os outros antiinflamatórios não esteroidais que também tem efeito analgésico.

Então a gente pode inibir a dor de algumas maneiras. Agente já sabe que a gente tem o nociceptor, então pode inibir a ação do nociceptor, inibindo as substâncias que vão estimular esse nociceptor.

Por exemplo, inibindo a histamina, bradicinina, então a gente pode dar um anti-histamínico, um antagonista de receptor de bradicinina, pode eliminar o estímulo que esta causando essa ativação do nociceptor, e pode também impedir que essa ativação conduza a despolarização e essa despolarização chegue lá nos centros superiores impedindo que ocorra a despolarização.

O melhor medicamento e aquele que é importante pro seu paciente, e não aquele que se diz o melhor para todos.

Quando a gente tem uma lesão tecidual, a gente tem lesão de células residentes, lesão de vasos sanguíneos, lesão de fibras nervosas que estão inervando esse vaso, por exemplo, fibras simpáticas.

Então quando a gente tem lesão disso tudo, a gente tem liberação de mediadores derivados disso tudo. Liberação de noradrenalina das fibras simpáticas, liberação de peptídeos plasmáticos, substância plasmáticas (a bradicinina é uma) liberação de substâncias liberadas pelas células residentes (citocina, quimiocina, derivados lipídicos, neuropeptídios, da varicosidades etc.). Tudo isso é capaz de estimular os nociceptores para que ele tenha despolarização.

Então como a gente pode prevenir esse aumento da resposta ao estímulo doloroso? Inibindo essas outras substâncias também. Por exemplo, os antiinflamatórios não esteroidais podem inibir a prostaglandina que é uma substância algésica. Os antiinflamatórios esteroidais podem inibir as citocinas, as quimiocinas, que são os mediadores inflamatórios que os não esteroidais não inibem.

A gente pode ter os simpatolíticos, quem são eles? Os que inibem a ativação simpática. Então eles tem os inibidores da liberação das aminas, a gente tem o antagonista dos receptores adrenérgicos (alfa e beta), esses simpatolíticos podem também podem prevenir a hiperalgesia, lembra?

Se tem a lesão tecidual tem as terminações simpáticas que quando lesadas liberam noradrenalina. Assim como regular negativamente o nociceptor, não impedindo a ativação dele pelos mediadores inflamatórios, mas impedindo a condução do impulso nervoso, os opióides. Então são maneiras da gente utilizar, tratar, controlar, farmacologicamente a dor.

Temos que lembrar que a gente não tem somente terapêutica medicamentosa, a gente pode utilizar as não medicamentosas, dependendo do tipo de dor que o paciente tem. O importante é saber manejar isso, primeiro detectar que tipo de dor que seu paciente está desenvolvendo (dor inflamatória, dor comportamental).

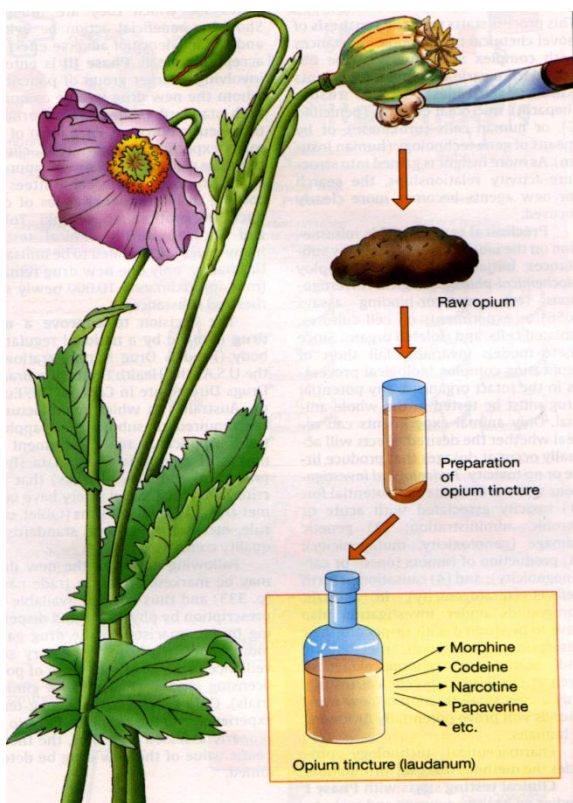
Utiliza-se os **analgésicos não opióides primeiro**, você não vai querer tratar uma dor de extração com morfina porque a morfina causa dessensibilização do receptor. Então, primeiro utiliza um analgésico não opióide **que é um analgésico periférico**, dá um paracetamol, uma dipirona, **quando a dor persistir dá um analgésico não opióide em associação com analgésico opióide de ação fraca**, por exemplo, a codeína, **e em último caso prescreve analgésico opióide**.

17. Analgésico e antagonistas opióides

São substâncias endógenas ou sintéticas, a qual produzem efeitos semelhantes a morfina.

Opiáceo é restrito aos fármacos sintéticos semelhantes à morfina com estruturas não peptídicas, eles são principalmente utilizados para o alívio da dor.

É a partir da papola que se origina a morfina, sendo que dela é extraído o pó do ópio, composto de 10 a 12% de morfina e 0,5 a 1% de codeína.



Os analgésicos são classificados em:

- **Agonistas fortes: Morfina;** Meperidina ou petidina; **Fentanil;** Alfentanil; Sulfentanil; **Metadona.**
- **Agonistas leves a moderado: codeína,** oxicodona.
- **Agonista fraco: Propoxifeno.**
- Agonistas parciais: Nalorfina; Pentazocina; Profadol.

Metadona: é mais utilizado que a morfina, devido a sua farmacocinética.

Mecanismos e via de dor:

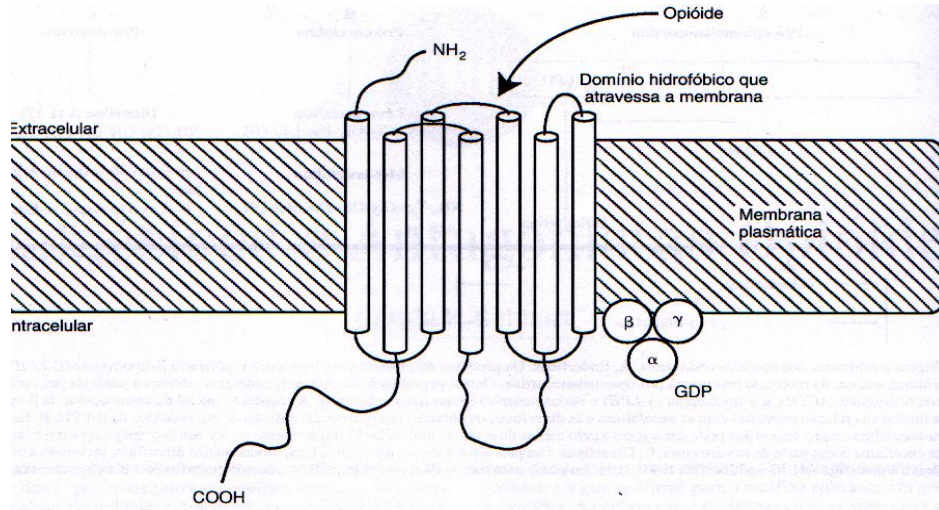
▪ **O trajeto do estímulo doloroso desde a lesão até a sensação dolorosa:**

Lesão → sensibilização do nociceptor → leva a informação do neurônio pré-sináptico até o corno dorsal da medula → sinapse com neurônio pós-sináptico → leva a informação até as estruturas superiores, como tálamo, bulbo e sistema límbico.

Ação analgésica consiste na → depressão de mecanismos centrais envolvidos na nociceção → interferência afetiva da dor.

Os **receptores opióides** estão **acoplados a proteína G**, são **receptores com 7 domínios transmembrânicos** que atravessam a membrana plasmática tendo uma porção intra e extra-celular. É a porção intracelular que está ligada a proteína G, responsável pela atividade intracelular.

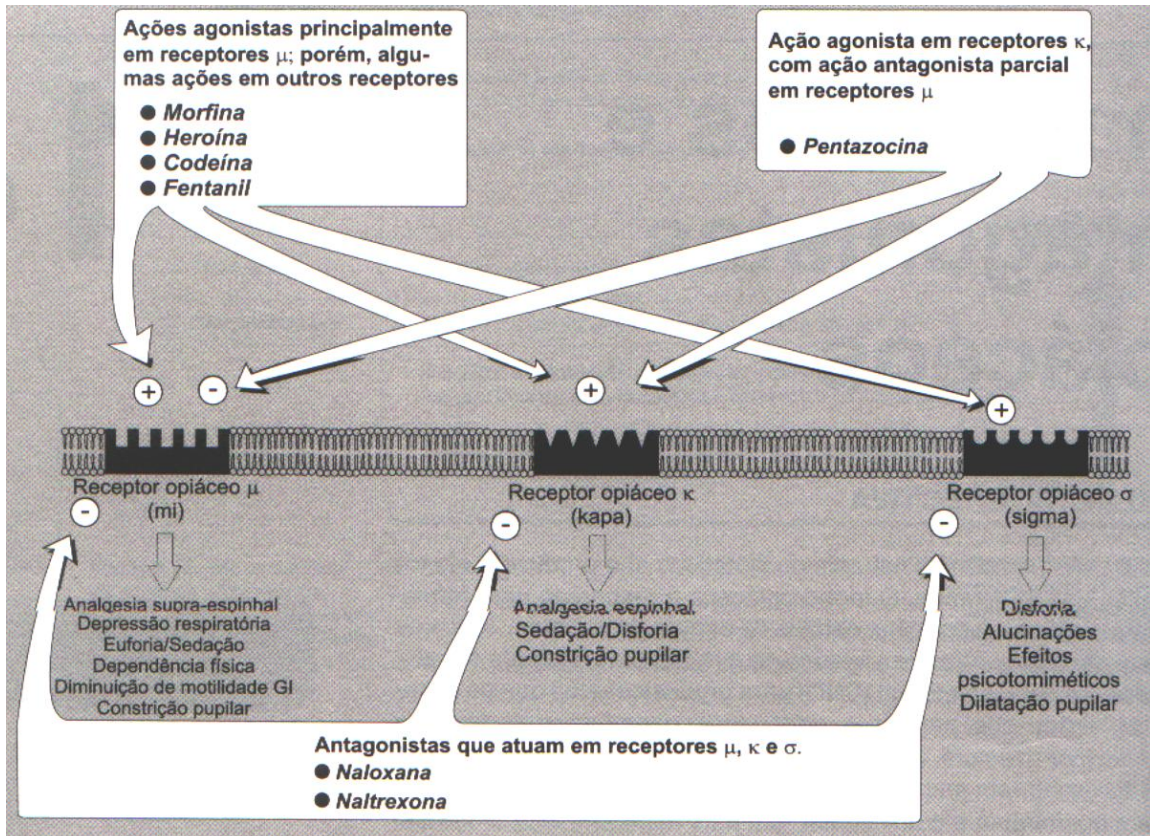
Tipos de receptores opióides estão localizados no SNC, SNP e músculo liso do trato gastrointestinal. **Os principais receptores são: mu (μ), capa (κ) e delta (δ)**, tendo também o sigma (σ) e o épsilon (ϵ).



Os receptores opióides **mu (μ)** são os principais mediadores da analgesia produzida pelos opióides.

Receptores delta (δ) – as encefalinas são os agonistas protótipos desses receptores, embora possam interagir com os receptores μ .

Receptores capa (κ) – as dinorfinas são os ligantes naturais.



Receptores **mu** (μ) principal mediador da analgesia produzida pelos opióides.
 Ações agonistas principalmente nos receptores μ , porém algumas ações em outros receptores morfina, heroína, codeína, fentanil.

Ação agonista em receptor capa e agonista parcial no receptor um: pentazocina.

Antagonistas que atuam nos receptores κ , μ , σ : **naloxano e naltrexona.**

A **ligação de agonistas** em receptores μ causam:

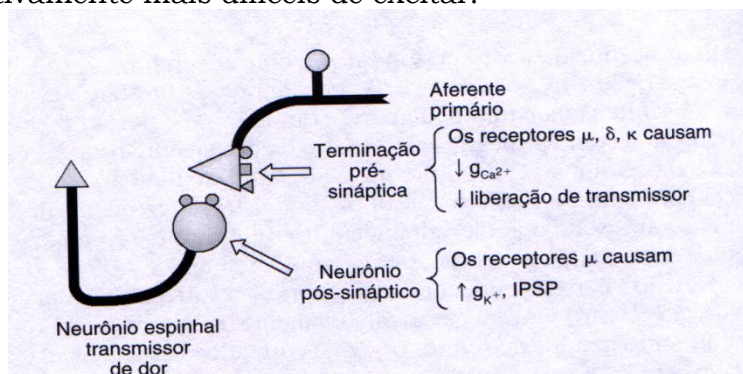
- analgesia espinal;
- depressão respiratória;
- euforia/sedação
- dependência física
- diminuição da motilidade gastro-intestinal (GI)
- constrição pupilar

Já a ligação de agonistas em receptores kapa (κ):

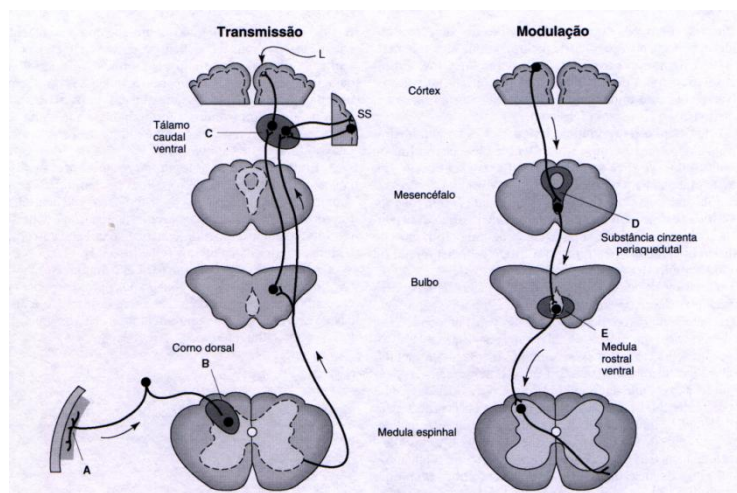
- analgesia espinal;
- sedação/disforia;
- constrição pupilar;

Mecanismo de ação dos opióides possui ação celular e central (atua no SNC)

▪ **Ação Celular:** quando atuam nos receptores localizados na membrana pré-sináptica, **diminuem o influxo de cálcio** através dos canais de cálcio e como a **liberação de neurotransmissor** é dependente do influxo de Ca, essa liberação **é diminuída**. Quando atuam nos receptores das membranas pré-sinápticas, agem abrindo canais de potássio causando uma relativa **hiperpolarização nos neurônios pós-sinápticos**, tornando os relativamente mais difíceis de excitar.



▪ **Ação Central:** ocorre no tálamo, bulbo e sistema límbico.



Efeitos funcionais: analgesia supra-espinhal, espinhal ou periférica → varia na intensidade de ativação dos receptores: mu (μ), delta (δ) e kapa (κ).

Existem efeitos colaterais como:

- depressão respiratória;
- constrição pupilar;
- mobilidade gastrointestinal reduzida;
- euforia;
- disforia;
- sedação;
- dependência física

	μ	δ	κ
Analgesia			
Supra-espinhal	+++	-	-
Espinhal	++	++	+
Periférica	++	-	++
Depressão respiratória			
Depressão respiratória	+++	++	-
Constricção pupilar	++	-	+
Motilidade GI reduzida	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedação	++	-	++
Dependência física	+++	-	+

Os opióides também possuem maior seletividade e afinidade por determinados receptores.

Por exemplo: a β endorfina possui afinidade igual para todos, já a dinorfina é mais seletiva para κ , leu-encefalina e met-encefalina para delta (δ).

	μ	δ	κ
Peptídeos endógenos			
β -endorfina	+++	+++	+++
Leu-encefalina	+	+++	-
Met-encefalina	++	+++	-
Dinorfina	++	+	+++

Os agonistas puros geralmente possuem maior afinidade com os receptores mu (μ). E os parciais ativam mais o kapa (κ). Já os antagonistas naloxano bloqueia o receptor mu (μ) e o naltrexona os receptores mu (μ) e kapa (κ).

Fármacos opiáceos	μ	δ	κ
Agonistas puros			
Morfina, codeína, oximorfona, dextropropoxifeno	+++	+	+
Metadona	+++	-	-
Meperidina	++	+	+
Etorfina, bremazocina	+++	+++	+++
Fentanil, sulfentanil	+++	+	-
Agonistas parciais mistos			
Pentazocina, cetociclazocina	+	+	++
Nalbufina	+	+	(++)
Nalorfina	++	-	++
Buprenorfina	+++	-	(++)
Antagonistas			
Naloxona	+++	+	++
Naltrexona	+++	+	+++

Como selecionar o opióide para o paciente

Através das características farmacológicas, caracterizando o fármaco em forte ou fraco, observando as suas diferenças farmacocinéticas (meia vida curta, longa, média) e a toxicidade do fármaco e a duração do seu efeito.

É importante também a experiência profissional e a situação clínica a ser tratada (tipo de paciente, tipo de dor aguda ou crônica).

Nota:

Dor aguda → analgesia periférica

Dor crônica → analgesia central.

Morfina

Analgésico opióide utilizado para o controle da dor.

Pode ser administrada por qualquer via de administração.

Efeitos farmacológicos centrais:

- Analgesia (sem perda da consciência) – 10 mg/70 kg peso
- Depressão respiratória (relacionado a dose)
- Supressão da tosse (Codeína)
- Reação pupilar (miose)
- Náuseas e vômitos
- Euforia

Efeitos farmacológicos periféricos

- Trato gastrointestinal (musculatura lisa gastrointestinal)
- Outros músculos lisos (leves)
- Sistema cardiovascular (hipotensão e bradicardia) – ação bulbo
- Liberação de histamina: ocorre, pois, a morfina induz a liberação de substância nas terminações nervosas, levando a uma ativação dos mastócitos que por sua vez libera a histamina sensibilizando o nociceptor.

A morfina pode atuar na periferia ou em estruturas centrais, portanto, o fato de liberar histamina, sensibilizando os nociceptores não impede o estado de analgesia, pois os opióides agem a nível central. O estímulo continua ocorrendo, mas a sensação dolorosa não ocorre.

Dependência e Tolerância

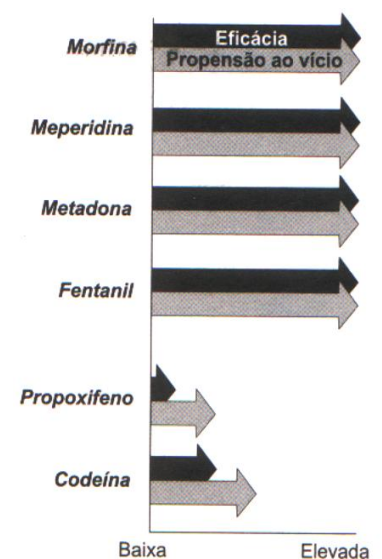
Tolerância: é um aumento na dose necessária para produzir um dano e efeito farmacológico.

Dependência: pode ser física ou psicológica.

Dependência Física: síndrome da abstinência ou da retirada fisiológica. Para não ocorrer, ao parar o tratamento deve ir diminuindo a concentração farmacológica gradativamente.

Em caso de dependência física, o paciente fica com as seguintes características:

- irritabilidade anormal e agressão
- bocejos
- dilatação pupilar
- febre
- sudorese
- piloereção
- náusea
- diarreia e insônia



Biodisponibilidade do fármaco

Varia de acordo com a via de administração, que pode ser oral, intravenosa, epidural. O fármaco atua a nível de sistema nervoso, mas antes de chegar em seu local de ação, de 10% foi o metabolismo de 1ª passagem.

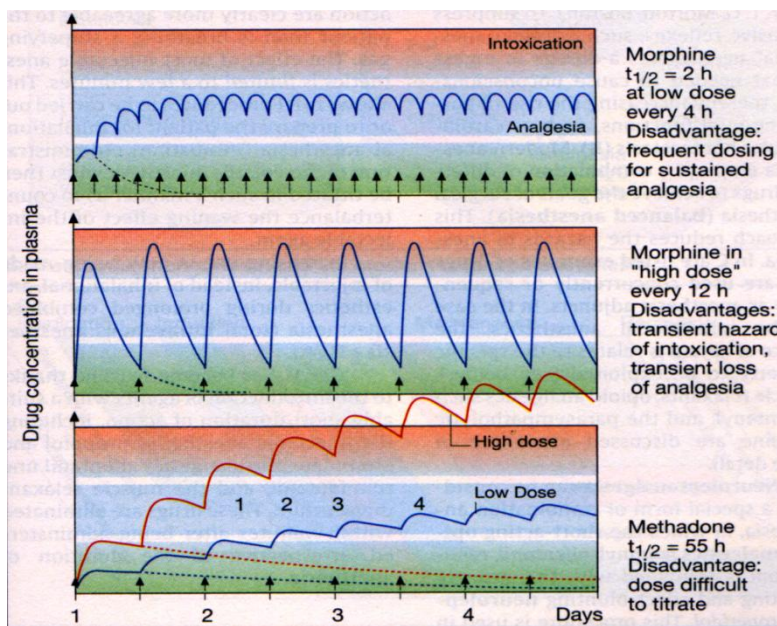
Metabolismo da morfina

A morfina, antes de ser absorvida, ela sofre o metabolismo de primeira passagem no fígado, formando a morfina-3-glucoronídeo que é a forma ativa, indo para o sistema nervoso para poder atuar.

Doses da morfina e metadona

Doses baixas em curto período de tempo (4/4 horas): é desvantajoso pois deve administrar muitas vezes ao dia e a probabilidade é maior de causar tolerância e dependência.

Doses altas de 12/12 horas: pode causar intoxicação.



No caso da metadona inicia com doses baixas até se observar o efeito analgésico, aumentando a quantidade da dose gradativamente.

A morfina quando administrada pela via oral utiliza-se uma dose mais alta do que para a administração intravenosa, intramuscular ou subcutânea, pois a via oral sofre o metabolismo de 1ª passagem.

O fentanil é uma droga que se utiliza em doses baixas.

Codeína

Sua eficácia pela via oral é maior que a da morfina, pois ela é classificada como uma pró-droga, que posteriormente é transformado em morfina.

Como é muito utilizado em doses baixas, não produz alguns efeitos colaterais, no entanto, apresenta efeitos mais frequentes como náuseas e vômitos. Esses efeitos são indesejáveis em indivíduos submetidos a cirurgia dentária.

É importante frisar que a dor de dente associada a inflamação não deve ser tratada apenas com codeína.

Antagonistas opióides

A naloxona e a naltrexona são os únicos antagonistas dos receptores opióides puros atualmente disponíveis.

A Naloxona utilizada para reverter os efeitos agonistas dos opióides.

Já a Naltrexona possui aplicação na manutenção de usuários de opióides destoxificados.

Eles são importantes para evitar os efeitos dos agonistas opióides, podendo ser administrado antes ou concomitantemente aos agonistas. São usados também em casos de intoxicação agudas e em casos de abstinência em indivíduos dependentes.

O uso dos opióides no controle da dor

Deve ter em mente a via de administração e a dose para ter um efeito analgésico sem causar dependência.

A metadona constitui uma alternativa útil da morfina, entretanto a meia-vida plasmática é, em média, de 24 horas, ocorre acúmulo com doses repetidas, sendo necessário um maior cuidado.

Uso Clínico dos Analgésicos Opióides

Para promover analgésicos em caso de:

Dor aguda severa – Opióides fortes (Morfina e fentanil)

Dor inflamatória moderada – AINES ou Paracetamol suplementados ou não com opióides fracos (Codeína).

Dor severa – Opióides fortes administrados por via oral, intratecal ou epidural ou por injeção subcutânea.

Dor neuropática crônica – geralmente **não responde** a opióides – tratada com antidepressivos tricíclicos ou anticonvulsivantes.

Aplicações na anestesia:

Pré-medicação antes da anestesia e da cirurgia

No período intra-operatório

Em vias alternativas de administração

Contra-Indicação e Precauções na Terapia

- **Uso de agonistas integrais com agonistas parciais** – pode diminuir a analgesia
- **Uso em pacientes com lesões cranioencefálicas** – Retenção de PCO₂ causada pela depressão respiratória resulta em vasodilatação cerebral
- **Uso durante a gravidez**- o feto pode tornar-se fisicamente dependente *in utero* e apresentar sintomas de abstinência no início do período pós-parto.
- **Uso em pacientes com comprometimento da função pulmonar**
- **Usos em pacientes com comprometimento da função hepática ou renal**
- **Uso em pacientes com doença endócrina** – pacientes com insuficiência da supra-renal (Doença de Addison) e Hipotireoidismo (mixedema) – resposta exagerada e prolongadas aos opióides.

Usos na Odontologia

Os opióides mais utilizados na Odontologia são basicamente disponíveis para a administração oral, como a codeína, hidrocodona, oxicodona e pentazocina, sendo utilizados exclusivamente para o alívio da dor.

Importante lembrar que a dor de origem dentária origina-se freqüentemente de uma inflamação. Como os opióides não são antiinflamatórios, os analgésicos não opióides com eficácia antiinflamatória são a primeira escolha para o alívio da dor.

O tipo mais comum de dor na odontologia é a aguda, originária da inflamação da polpa, do abscesso dentário, lesão por cárie dentária e cirurgias endodônticas.

Interações medicamentosas

- Neurolépticos, Antidepressivos tricíclicos e Inibidores da MAO causam um aumento na depressão respiratória.
- Com anestésicos locais o opióide causa uma acidose respiratória a nível do sistema circulatório, facilitando a entrada no SNC.
- Anticoagulantes orais

Quadro 31.5 Interações das drogas opióides

Grupo de Droga	Interação com Opióides
Sedativo-hipnóticos	Aumento da depressão do sistema nervoso central, particularmente depressão respiratória.
Tranquilizantes antipsicóticos	Aumento da sedação. Efeitos variáveis sobre a depressão respiratória. Acentuação dos efeitos cardiovasculares (ações antimuscarínicas e α -bloqueadoras).
Inibidores da MAO	Contra-indicação relativa de todos os analgésicos opióides, devido à elevada incidência de coma hiperpirético; foi também relatada a ocorrência de hipertensão.

Combinação analgésica

- Codeína/acetaminofeno
- Codeína/ aspirina
- Hidrocodona/acetaminofeno
- Oxycodona/acetaminofeno
- Oxycodona/aspirina
- Propoxifeno/aspirina

Pergunta de prova:

A morfina produz um efeito analgésico devido a:

- Bloqueio do efluxo de potássio no neurônio.
- Aumento no acúmulo de AMPc no neurônio
- Interação com a proteína G no neurônio
- d) Diminuição do cálcio e sódio no interior do neurônio.
- e) As alternativas b e c estão corretas.

Resolução:

A **morfina** é um **analgésico opióide**. Ela **deprimindo os mecanismos centrais** envolvidos na **nociceção**. Então, ela irá atuar no corno dorsal da medula, onde há receptores para opióides neste local, bem como no tálamo. Com isso, os opióides vão inibir a sinapse, ou seja, o desenvolvimento, a despolarização. O **neurônio aferente primário possui receptores para a ligação com os opióides** (mi, delta e kapa). A **ligação** dos opióides nesses receptores **pode causar uma diminuição da recaptção de Ca e diminuição da liberação de neurotransmissor**. Isso ocorre porque eles permitem que o impulso nervoso não seja passado para o neurônio secundário, porque assim, não irá ocorrer a despolarização, pois para que isto ocorra é necessário um aumento da condutância de Ca e Na. A ativação dos receptores opióides causa um aumento da condutância de potássio. Com isso, nós não temos despolarização.

19. Drogas hemostáticas, anticoagulantes e trombolíticas

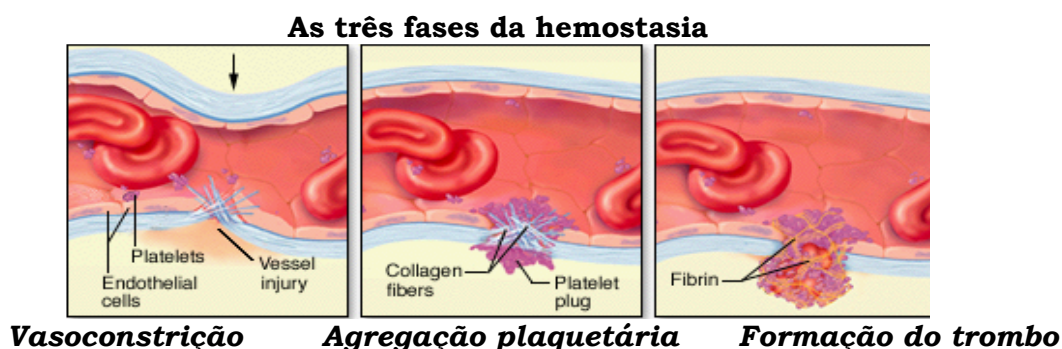
Qual é a importância das drogas hemostáticas, anticoagulantes e trombolíticas para o cirurgião dentista? É uma droga muito usual? O que seria a hemostasia dentro da odontologia? Ocorre hemorragia? Será que o paciente está usando alguma droga ou ele tem alguma patologia que comprometa o seu sistema fisiológico, causando problemas durante o procedimento cirúrgico?

Assim, a preocupação em manter um equilíbrio da perda de sangue é muito importante. Para isso, tem que se conhecer o paciente, os medicamentos em que faz uso, onde estas causariam ou não uma hemostasia e ainda, solicitar exames para que se tenha segurança no trans-operatório.

Assim, a hemostasia é definida como sendo a cessação da perda de sangue após a ruptura de um vaso. Isso é fisiológico. Então, para que isso ocorra existem algumas estruturas que trabalham para isso, por exemplo, as plaquetas. Esta é uma das principais células para que todo esse processo ocorra.

A plaqueta permite a agregação plaquetária. Porém, apenas a agregação plaquetária não é suficiente para que ocorra a formação de trombo, sendo esta a substância que irá cessar a perda de sangue quando um vaso está lesado. Assim, além da plaqueta, temos que ter a formação de fibrina e, para que isso ocorra nós temos que ter uma organização do conteúdo do plasma.

Contudo, para a formação do trombo e cessação da perda de sangue, nós temos que ter a organização celular (agregação plaquetária) e organização do plasma. No plasma, nós temos a cascata de coagulação que tem que ser ativada para ativação da fibrina.

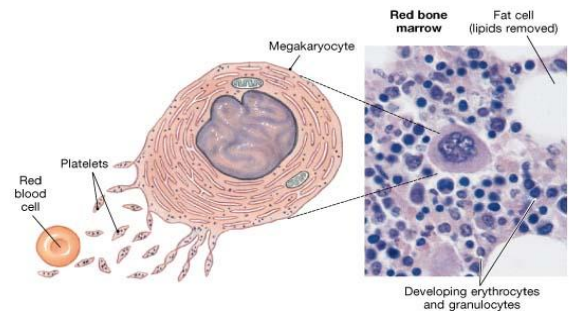


Aqui nós temos a lesão de um vaso, e com isso nós temos que ter uma organização fisiológica para que esse vaso se feche. Então, para isso, o primeiro processo a ocorrer é a agregação plaquetária. Para que a plaqueta se agregue tem que ter um sinal, uma substância que faz com que isso aconteça. Mas qual substância seria esta? É a tromboxana (causa agregação plaquetária). Junto com a mobilização celular, nós temos a mobilização plasmática, onde temos um emaranhado de fibrinas.

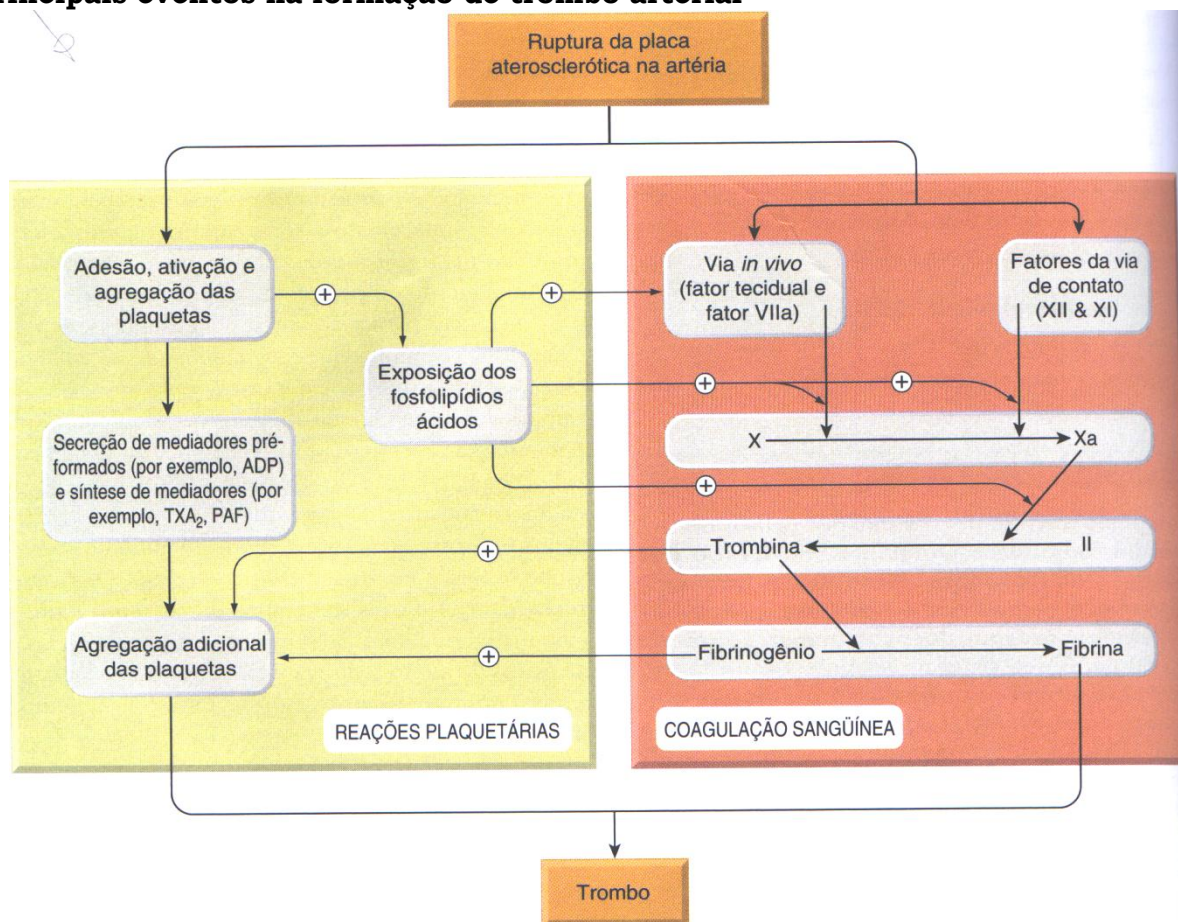
Com isso, temos a agregação plaquetária e a formação de fibrina e, conseqüentemente, temos a formação do trombo, que irá fechar o vaso. Contudo, é necessário que ocorra a substituição desse trombo pelo tecido (cicatrização) por meio da mobilização das fibras de colágeno. Para que isso ocorra uma outra substância tem que ser liberada fisiologicamente pelo organismo, sendo esta a prostaciclina. Assim, a prostaciclina inibe a agregação plaquetária.

Formação das plaquetas

- A prostaciclina é derivada do endotélio.
- As plaquetas são formadas a partir do megacariócito, sendo esta uma célula grande que libera pequenos pedaços celulares que formam as plaquetas.
- As plaquetas são células pequenininhas, com 2-3µm. Já o eritrócito tem 7,2-7,5µm.
- Os filamentos de fibrina juntamente com as plaquetas irão formar o trombo. E, as plaquetas ativadas imitem pseudópodes procurando se unir umas as outras.



Principais eventos na formação de trombo arterial

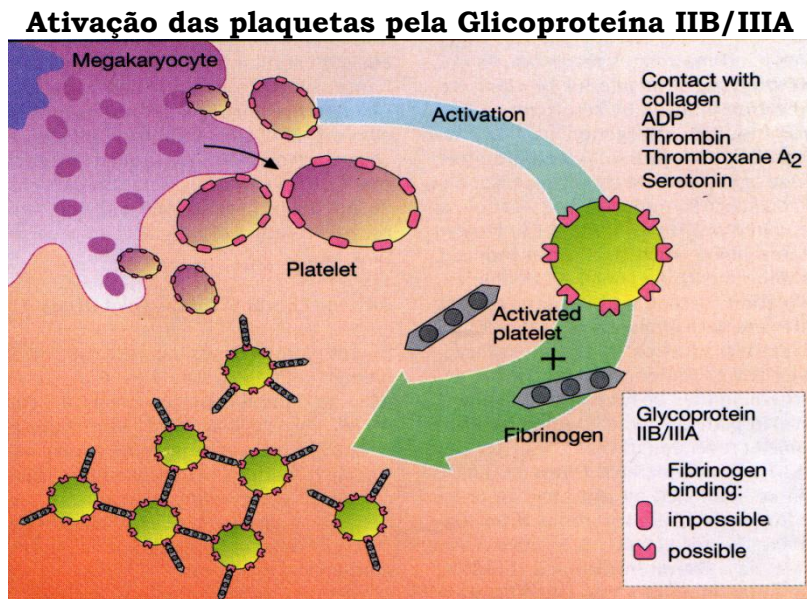


Aqui nós temos a mobilização celular (plaquetas); mobilização plasmática e conseqüentemente a formação do trombo. Então, ocorre a lesão de um vaso e aí ocorre a adesão e ativação de plaquetas.

Com isso, para que a plaqueta se agregue ela tem que ser ativada e são substâncias produzidas dentro do plasma que irão ativá-las. Essas plaquetas quando é ativada, ela tem grânulos dentro dela que são importantes porque contém conteúdo pré-formados, porque quando houver a necessidade dela ser ativada, não haverá a necessidade de sintetizar tais substâncias pré-formadas. Então, a exemplo disso temos a tromboxana – TXA₂.

Dessa forma, assim que a plaqueta é ativada, já é liberada imediatamente a TXA₂. Essa TX₂ irá mobilizar outras plaquetas para que elas se agreguem umas as outras e com o tempo há a liberação de outras substâncias, tais como a serotonina, trombina, ADP, substâncias estas que vão mobilizar essa plaqueta e, além disso, irão mobilizar a cascata de coagulação, formando o trombo.

Aqui temos o megacariócito na medula óssea produzindo as plaquetas. Essa plaqueta está no sangue juntamente com os seus receptores “quietinha”. Quando essa plaqueta é ativada em contato com colágeno, ADP, trombina, TXA₂ e serotonina, ela expõe os seus receptores. Esses receptores são importantes, sendo estes a glicoproteína IIB/IIIA.

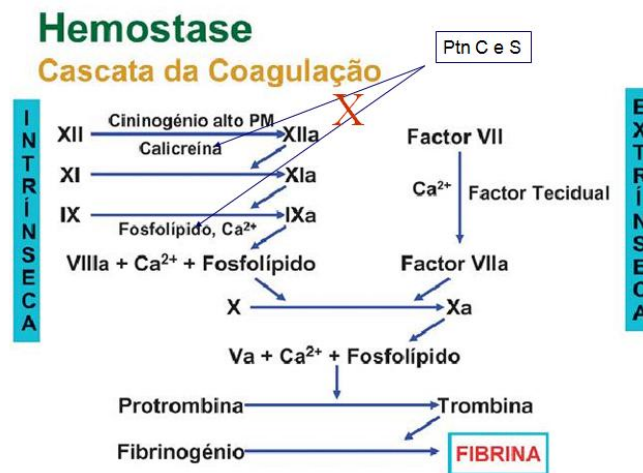


Esses receptores quando são expostos é porque a plaqueta foi ativada. Mas para que eles são expostos? Porque a plaqueta precisa se unir a outras plaquetas. Para que ocorra essa ligação entre as plaquetas nós temos o fibrinogênio, sendo este agonista e que irá se ligar nesse receptor.

Então, temos o fibrinogênio se ligando na plaqueta, essa plaqueta vai se ligar no receptor de outra plaqueta e assim por diante, formando um emaranhado de plaquetas. Assim, esse receptor de plaquetas (glicoproteína IIB/IIIA) é um receptor importante, onde apresenta afinidade ao fibrinogênio promovendo a agregação plaquetária.

Então a plaqueta está ativada. Com isso, ela libera mediadores dos glânulos, estes irão ativar o endotélio, os mediadores da cascata de coagulação e aí temos a formação do trombo.

Aqui temos a cascata de coagulação. Para nós prescrevermos drogas que atuam no controle de todos esses mecanismos, nós temos que conhecer todo o funcionamento da cascata de coagulação.



A cascata de coagulação tem duas vias: a via extrínseca e a via intrínseca, sendo que cada uma dessas vias é ativada por uma substância diferente.

A via extrínseca é ativada pela tromboplastina tecidual (TF) liberada por uma célula do sangue (monócito). Essa tromboplastina tecidual é liberada após uma lesão vascular, porque assim o endotélio irá liberar substâncias que irão ativar os componentes celulares dentro do vaso e assim o monócito libera essa tromboplastina tecidual que justamente com o fator VII e na presença de Ca irá formar um complexo ativo. Esse complexo ativo irá atuar no fator X que é o fator de interação entre a via intrínseca e a via extrínseca. Ao mesmo tempo, a via intrínseca também será ativada.

A bradicinina, a caliceína irão ativar a via intrínseca; bem como os seus componentes, tal como o fator X.

Esse fator X é importante porque quando ativado (fator Xa), irá atuar na protrombina formando a trombina que por consequência essa trombina irá atuar no fibrinogênio formando os monômeros de fibrina, que são filamentos de fibrina que justamente com a agregação plaquetária irá formar o trombo.

Aqui temos o fator X, que é o componente comum das duas vias, atuando na protrombina formando a trombina, que por sua vez irá formar a fibrina e esta formará o trombo.

Contudo, nós podemos regular essa coagulação não deixando que os seus componentes se ativem. Como se faz isso? Na via intrínseca nós temos alguns componentes ativos, tais como a trombina, fatores IXa, Xa e XIIa, que quando estão em contato com a antitrombina III eles se tornam inativados.

Quando a antitrombina III se liga a Heparina, sendo que esta precisa estar ligada a antitrombina III para que tenha atividade, nós temos uma potenciação da inativação desses fatores da cascata. Com isso, temos uma regulação da coagulação.

Na via extrínseca nós temos uma regulação diferente. Temos a trombomodulina sendo produzida pelas células do endotélio. Essa trombomodulina tem uma grande afinidade à trombina. Assim, essa trombina irá se ligar a trombomodulina e quando isso ocorre a trombina muda a sua conformação para poder receber a ligação de uma proteína, a proteína C (Pc).

Essa proteína C (Pc) se liga a trombina e se torna ativada e quando isso ocorre ela irá procurar uma outra proteína que tem afinidade para se ligar, sendo esta a proteína S (Ps), e com isso irá formar um complexo – trombina/Pc/Os – sendo este capaz de inibir, clivar os componentes da cascata de coagulação que estão ativos, impedindo que ocorra a coagulação.

Fatores da coagulação sanguínea		
I	Fibrinogênio	
II	Protrombina	
III	Tromboplastina tecidual	
IV	Cálcio	
V	Pró-acelerina	
VII	Pró-convertina	
VIII	Globulina anti-hemofílica (GAH)	
IX	Fator Christmas	
X	Fator Stuart-Prower	
XI	Antecedente	tromboplastínico
plasmático		
XII	Fator Hageman	
XIII	Fator estabilizador da fibrina	
Proteína C e S		
Plasminogênio		

Fibrinólise

Depois da formação do trombo, nós temos que ter algum processo fisiológico que diminua tanto a agregação plaquetária, quanto a formação de fibrina.

Nós já sabemos que para que haja uma inibição da agregação plaquetária há a liberação de prostaciclina. Agora, para cessar a formação de fibrina nós temos tanto um mecanismo fisiológico, quanto drogas.

Quando nós temos a formação de fibrina para formar o trombo, nós temos a ativação do plasminogênio. Para nós diminuirmos a fibrina, a trombina tem que estimular a célula endotelial (a trombina está lá na cascata da coagulação ativada) a produzir um fator que irá atuar na fibrina. Esse fator é o **ativador de plasminogênio tecidual**. Este, ao mesmo tempo em que ele é liberado, também é liberado o inibidor desse fator: o inibidor desse fator: o inibidor ativador plasminogênio.

Contudo, quando o ativador de plasminogênio tecidual é liberado ele “corre” para se ligar em uma fibrina e assim ele fica protegido de seu inibidor; e este fica, neste momento, sem ação.

Quando o ativador se liga a fibrina, ele extrai dessa fibrina o fibrinogênio absorvendo-o, para que o plasminogênio seja liberado e a partir deste forme a **plasmina**.

Mas qual é a **função** dessa plasmina? É **quebrar a fibrina**. Ao mesmo tempo em que essa plasmina quebra a fibrina, ela também irá inibir os componentes da cascata da coagulação que estão ativos, porque ela também é uma serina protease. Com isso, irá ocorrer uma cessação da produção de fibrina, bem como a cessação da agregação plaquetária devido a liberação de prostaciclina. Tudo isso é um processo fisiológico. Porém, existe a α 2-antiplasmina que irá inibir essa plasmina circulante.

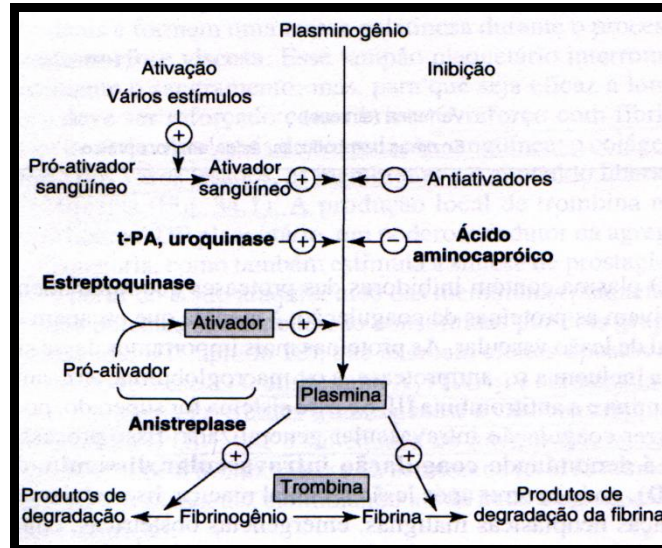
Porque nós queremos a formação de plasmina?

Para não fechar todo o vaso. A exemplo temos o AVC, formação de trombo cerebral. Neste caso, o organismo requer de mecanismos fisiológicos, como a formação de plasmina para impedir a formação de tais trombos. Além de tais mecanismo, também temos as drogas anticoagulantes.

O α 2-antiplasmina é umadroga utilizada quando o organism não consegue quebrar a plasmina.

EACA impedi que o ativador de plasminogênio tecidual se ligue na fibrina.

Fibrinólise: terapia eficaz para doenças trombóticas – infarto, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral com infarto.



Uroquinase; Estreptoquinase e Anistreplase são fármacos que irão estimular o plasminogênio a produzir a **plasmina**.

Ácido aminocapróico inibe a síntese de plasmina. “Antifibrinólicos”.

Anticoagulantes

Duas classes de anticoagulantes utilizados na clínica.

- **Agentes de ação direta** – capazes de atuar *in vitro* e possuem antagonistas de ação direta.
- **Agentes de ação indireta** – Interferem na síntese de proteínas de coagulação e podem ser bloqueados apenas por medidas indiretas.

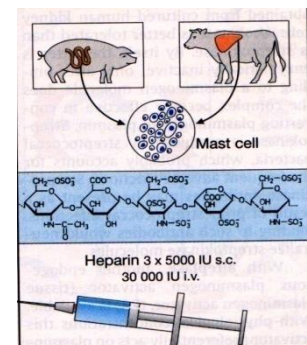
Os dentistas devem estar familiarizados com a FARMACOLOGIA de cada classe.

Anticoagulantes de ação direta – HEPARINA

A Heparina é um glicosaminoglicano (mucopolissacarídeo) sulfatado, linear com um peso molecular que varia de 4.000 a 40.000 Da.

É produzida endogenamente pelos mastócitos, onde é armazenada em uma grande forma macromolecular complexada com a histamina.

A Heparina é uma molécula grande, armazenada pelos mastócitos junto à histamina e liberada quando o mastócito é degranulado.



S – ácido orgânico forte de ocorrência natural no organismo.

Qual é o mecanismo de ação da Heparina?

Ela **inativa os fatores da cascata de coagulação** que são ativados. A Heparina é uma molécula grande e ela tem uma carga muito negativa. Assim, ela tem afinidade à moléculas altamente positivas, tal como a antitrombina III. Assim, o complexo heparina/AT III inativa os fatores da cascata de coagulação.

Existem antagonistas da Heparina, tal como a Protamina (antagonista). Esta também é altamente eletropositiva e assim a heparina irá se ligar à mesma. Além da Protamina nós temos a Azul de Toluidina e o Brometo de hexadimetrina.

Nós temos dois tipos de Heparina: a Heparina de alto peso molecular e a Heparina de baixo peso molecular.

Heparina Não Fracionada (Alto Peso Molecular)

Usos clínicos

- Trombose venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Infarto do miocárdio
- Prevenção de TVP e EP pós operatórias em pacientes de alto risco, incluindo mulheres grávidas.

Efeitos adversos

- Necrose da pele nos locais da injeção
- Osteoporose com uso prolongado
- Trombocitopenia grave
- Reações de hipersensibilidade

Contra- indicação

- Hemofilia
- Úlceras/sangramentos GI
- Trombocitopenia
- Cirurgias recentes do cérebro, medula espinhal ou olho
- Durante ou antes da realização de uma punção lombar ou bloqueio anestésico regional

Monitoramento

O tempo parcial de tromboplastina ativada (TPTa) é usado para monitorar a eficácia da heparina.

Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPMs)

Enoxaparina, Dalteparina e Ardeparina

Farmacocinética

Diferentemente da heparina não fracionada, **há menor ligação** inespecífica das HBPM às **proteínas plasmáticas**. Isso propicia uma resposta anticoagulante mais previsível e menor variabilidade entre pacientes.

Vantagens das Heparina de Baixo Peso Molecular

- Podem ser usadas em domicílio (s.c. ou i.v.)
- Monitoramento de rotina dos tempos de coagulação é desnecessário
- Relações dose-resposta previsíveis
- Maior biodisponibilidade
- Tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) mais longo
- Administração uma ou duas vezes ao dia

A Heparina de Baixo Peso Molecular é mais usada atualmente porque tem como controlar a ligação dela às proteínas plasmáticas. Já a Heparina de Alto Peso

Molecular tem uma grande afinidade as proteínas plasmáticas, com isso ela tem uma maior facilidade para ser distribuída.

A Heparina de Alto Peso Molecular pode atuar em diferentes momentos da cascata de coagulação, enquanto a Heparina de Baixo peso Molecular irá atuar apenas inibindo o fator X e a trombina.

Anticoagulantes de ação indireta – Indandionas e Cumarínicos

Varfarina

Atuam através da inibição competitiva da vitamina K, essencial para a síntese de certos fatores de coagulação pelo fígado.

A vitamina K atua como co-fator na γ -carboxilação de resíduos do ácido glutâmico de várias proteínas, incluindo os fatores da coagulação II, VII, IX e X bem como as ptn C¹⁵ e S⁶⁶.

Os anticoagulantes de ação indireta irão atuar inibindo as proteínas da cascata da coagulação, mas não diretamente, ou seja, através da inibição de co-fatores.

A Varfarina compete com a vitamina K, ela não deixa que a vitamina K induza essa síntese dos fatores da coagulação, impedindo que ocorra a mesma.

Nós temos diferentes tipos de vitamina K: sintéticas e derivadas dos alimentos. Assim, deve-se tomar cuidado com aqueles pacientes que fazem uso da Varfarina.

Produtos naturais que aumentam os riscos de sangramento quando usados em associação à varfarina:

- Erva-de-são-cristovão
- Fenugrego
- Matricária
- Óleos de peixes
- Alho
- Gengibre
- Gingko Biloba
- Ginseng
- Rábano
- Trevo vermelho
- Trevo doce
- Vitamina E

Alimentos ricos em vitaminas K que podem diminuir as ações anticoagulantes de Varfarina:

- Couve de Bruxelas
- Brócolis
- Repolho
- Grão de bico
- Alface
- Espinafre
- Algas marinhas
- Nabo
- Acelga oriental
- Couve rábano

Contra-indicada a terapia com Varfarina

- Tendências hemorrágicas de qualquer tipo
- Doenças hepáticas ou renais graves
- Alcoolismo crônico
- Deficiências de vitamina K
- Hipertensão maligna

A varfarina é metabolizada pelas enzimas do citocromo P-450.

Fármacos que diminuem os efeitos anticoagulantes da Varfarina:

- Absorção diminuída ou eliminação aumentada

Espironolactona

Sucralfato

Diuréticos tiazídicos

Vitamina K

- Indução de enzima do citocromo P-450 microsomal hepático

Barbitúricos

Carbamazepina

Dicloxacilina

Nafcilina

Rifampina

- Mecanismo desconhecido

Clozapina

Anticoncepcionais orais

Estrógenos

Griseofulvina

Haloperidol

Trazodona

Interações Farmacológicas dos Anticoagulantes orais

Farmacocinéticas:

- Indução enzimática
- Inibição enzimática
- Redução de ligação as proteínas plasmáticas

Farmacodinâmicas:

- Sinergismo (diminuição dos fatores de coagulação)
- Antagonismo competitivo (vitamina K)
- Alteração da alça de controle fisiológico da vitamina K

Como determina o tratamento odontológico ideal para um paciente utilizando anticoagulante ou mesmo apresentando problemas de coagulação?

1º Passo: Conversar com o paciente

Qual é o tipo de anticoagulante que ele faz uso?

Qual medicamento que ele faz uso?

Se tem algum tipo de doença genética?

Se tem algum tipo de deficiência?

2º Passo: Solicitar exames

Fármacos Antitrombolíticos

A **Aspirina** reduz a síntese de TXA₂ nas plaquetas e também a síntese de PGI₂ no endotélio.

A aspirina é um AINES, analgésico, antipirético, antitrombolítico. Ela atua na Cox-1.

Não se deve prescrever ácido acetilsalicílico para pacientes diabéticos, asmáticos, com úlcera. Assim, pode-se utilizar fármacos com o mesmo efeito da aspirina, porém com o mecanismo de ação diferente, tais como o **Clopidogrel** e **Ticlopidina**.

Estes fármacos inibem irreversivelmente a ligação do ADP a seu receptor nas plaquetas.

O ADP é um receptor que a plaqueta têm e que é ativado quando a plaqueta se ativa.

Mas pode-se utilizar qualquer um desses fármacos? Não, pois ambos apresentam farmacocinética diferente. Ex.: a Ticlopidina induz a neutropenia, ao contrário do Clopidogrel. A neutropenia é uma diminuição do número de neutrófilos e assim, nós temos uma diminuição dos mecanismos de defesa do organismo, uma vez que os neutrófilos são a primeira célula de defesa a chegar no foco inflamatório.

O Clopidogrel tem uma dose de ataque alta e com isso ele promove uma inibição de 80% das plaquetas. Aí, tem-se que diminuir a sua dose. Agora, a Ticlopidina também tem uma dose diária alta, mas ela não tem essa dose de ataque.

O receptor glicoproteína IIB/IIIA irá receber a ligação do fibrinogênio que irá se ligar em uma plaqueta e este irá se ligar em outra plaqueta e assim, temos a agregação plaquetária. Contudo, existem fármacos que podem inibir essa ligação do fibrinogênio ao receptor glicoproteína IIB/IIIA, tais como Tirofibana e Eptifibatide. E com isso, nós temos uma inibição da agregação plaquetária.

Então, além da Ticlopidina, Clopidogrel e da Aspirina, que atuam cada um em seu mecanismo de ação, o efeito final é a inibição da plaqueta.

A Ticlopidina e Clopidogrel atuam no ADP da plaqueta, já a aspirina atua na TXA₂, além de atuar nos receptores da trombina.

Nós falamos que há a organização celular e a plasmática para a formação do trombo e assim, temos a trombina se ligando em seus receptores na plaqueta, ativando-as.

Assim, também há fármacos que irão inibir essa ligação, tais como a Hirudina e Argatroban (fármacos que irão inibir os receptores da trombina na plaqueta). Nós temos a Dipyridamol que irá inibir a Fosfodiesterase, impedindo a formação de AMPc e assim não há agregação plaquetária.

Contudo, temos fármacos diferentes, mas com o mesmo efeito final: a inibição da agregação plaquetária.

20. Antibioticoterapia

Princípios básicos e mecanismos do antibioticoterapia

Antibiótico/Antimicrobiano

Substância produzida por microorganismos (fungos ou bactérias) ou como derivado semi-sintético de uma substância natural, que inibe o crescimento ou provoca a morte de outros microorganismos, particularmente bactérias ou fungos.

Significado: “contra vida”.

Princípios da terapia eficaz

Para um antibiótico ser considerado eficaz ele precisa apresentar algumas propriedades específicas, em especial, devemos saber que todos os antibióticos têm que ter uma toxicidade seletiva. Dependendo se ele tem uma toxicidade seletiva maior ou menor, os efeitos tóxicos serão maiores ou menores nas células humanas.

Mas o que é toxicidade seletiva?

É a capacidade do fármaco em matar apenas as bactérias patológicas e não as bactérias naturais do organismo.

NOTAS:

- Os anti-neoplásicos têm uma toxicidade seletiva muito baixa, por isso que os efeitos colaterais para o câncer são elevados.
- Nenhum antibiótico, por mais efetivo que ele seja, não pode erradicar uma infecção por si só. Tem que ter uma resposta do hospedeiro. Ou seja, tem que haver uma resposta do antibiótico e uma resposta do hospedeiro. E, quanto maior for a toxicidade seletiva do antibiótico, o sistema imune do organismo pode atuar um pouco menos. E isso é importante para os pacientes imunossuprimidos.
- Quanto maior for a toxicidade seletiva, melhor será seu efeito do antibiótico e menos efeitos colaterais será provocado.

Contudo, a toxicidade seletiva é determinada pelo **mecanismo de ação**:

1. O antibiótico bloqueia uma reação vital ao microorganismo invasor, mas não ao hospedeiro (Ex.: Penicilina): ele tem uma grande toxicidade seletiva.

Uma célula bacteriana possui uma estrutura exclusiva, sendo esta a parede bacteriana. Assim, o homem não possui parede bacteriana. Então, o antibiótico que atua na parede bacteriana tem uma toxicidade seletiva muito alta. Assim, o antibiótico irá aderir na parede bacteriana, irá causar uma descontinuidade da mesma, irá romper a parede celular. Como existe uma diferença de osmolaridade entre o meio externo e o meio interno em algumas regiões do corpo, o meio externo da bactéria é hipertônico e com isso irá ocorrer uma entrada de água na célula bacteriana, caso fique sem a parede. E com isso, a bactéria irá “explodir” (lise bacteriana). Esse é o mecanismo de ação das Penicilinas.

2. Como as vias envolvidas entre o tecido (hospedeiro) e o microorganismo são muito parecidos, existem algumas diferença, e o antibiótico pode bloquear uma reação vital tanto ao hospedeiro quanto ao microorganismo. Entretanto, devido as diferenças nas vias envolvidas, os efeitos são exercidos predominantemente sobre as células microbianas (Ex.: sulfonamidas).

As Sulfonamidas são um antibiótico muito parecidas com o PABA. Com isso, a sulfonamida irá competir com o PABA, ligando-se a enzima sintetase de diidropteroato, sendo esta a enzima que irá produzir o ácido fólico a partir do PABA. Assim, devido a semelhança da Sulfonamida com o PABA, esta irá se ligar à enzima, impedindo a síntese do ácido fólico. Devido a isso, a Sulfonamida tem uma alta toxicidade seletiva devido ao fato da célula humana não produzir o ácido fólico, uma vez que este é obtido da dieta. Com isso, irá promover danos à célula do hospedeiro.

NOTAS:

- As bactérias não adquirem o ácido fólico da dieta, assim como o homem. Elas têm que produzi-lo.
- O PABA é importante para a síntese de RNA e DNA bacteriano.

Bioquímica bacteriana

São reações bioquímicas utilizadas pela bactéria para produzir as suas estruturas.

Reações Classe I

Está relacionada com tudo aquilo que a bactéria utiliza de energia para produzir moléculas maiores (Classe III) ou menores (Classe II).

Ex.: Glicose.

Reações Classe II

Reações que a bactéria utiliza para produzir moléculas menores.

Ex.: Aminoácidos.

Reações Classe III

Reações onde as moléculas menores se organizam produzindo moléculas maiores.

Ex.: Proteínas.

O antibiótico, para que tenha uma toxicidade seletiva, ele deve atuar a qual nível das reações bacterianas?

Resposta: Nas reações de Classe II e III.

Inibidores da síntese da parede celular

- Bacitracina
- Carbacefans
- **Cefalosporinas**
- Imipenem
- **Penicilinas**
- Vancomicina

Observação: “Todas são bactericidas”.

Mecanismo de ação

A destruição final das células bacterianas, em decorrência da ação de inibidores da síntese da parede celular depende:

- É preciso que as células bacterianas estejam crescendo.
- Haver uma diferença osmótica entre o citoplasma bacteriano e o meio extracelular.
- Eficazes durante fase do ciclo celular de produção de novo material da parede celular bacteriana.
- Toxicidade seletiva máxima: células mamíferos não possuem parede celular.
- Osmolaridade intracelular da bactéria: hipertônica.
- Edema, extrusão e lise das células bacterianas.

Esses antibióticos não são muito efetivos nos rins, pois estes são muito hipertônicos e com isso não haverá a entrada de água na célula bacteriana.

Para que o antibiótico iniba a síntese da parede celular ele precisa encontrar a bactéria se multiplicando e produzindo essa parede celular.

O antibiótico apenas age nas bactérias recentes, que estão produzindo parede celular. Aquelas bactérias já formadas antes da administração do antibiótico não sofrerão ação do mesmo.

Aqui temos uma demonstração de como se forma a parede celular. Esta é formada por uma cadeia de aminoácidos e uma molécula de açúcar. O antibiótico irá atuar nessa cadeia de aminoácidos promovendo uma descontinuidade da mesma.

Fármacos que afetam a membrana celular

- Polimixinas
- **Nistatina**
- **Anfotericina B**
- Azóis

Observação: “são antifúngicos”

Mecanismo de ação

Polimixinas:

- Polipeptídeos que contêm grupos tanto hidrofílicos quanto lipofílicos que interagem com os fosfolípidos da membrana celular e desagregam a sua estrutura.
- Ruptura ou alteração na permeabilidade
- Baixa ordem de toxicidade seletiva.

Nistatina e anfotericina B

- Combinam-se com o ergosterol presente na membrana celular do fungo, produzindo alteração da permeabilidade.
- Inibição do crescimento ou morte da célula fúngica.
- Alta ordem de toxicidade seletiva.

Inibidores da síntese das proteínas

- **Aminoglicosídeos**
- Cloranfenicol
- **Clindamicina**
- **Macrolídeos**
- **Tetraciclina**

Observação: Todos **são bacteriostáticos**, com exceção dos aminoglicosídeos (bactericidas).

Mecanismo de ação

Sabemos que a produção protéica é semelhante na bactéria e no homem.

Aqui, temos os processos de tradução e transcrição.

Para o antibiótico atuar inibindo essa síntese protéica ele irá atuar em todo esse processo ou em algum constituinte do mesmo.

Se o processo de síntese protéica é igual na célula bacteriana e no organismo humano, como que os antibióticos que atuam a nível de inibição de síntese protéica tem toxicidade seletiva?

Isso ocorre porque as unidades ribossômicas da bactéria são 30S e 50S e no homem é 40S e 60S.

Como esses antibióticos vão atuar?

Aminoglicosídeos

Estes são bactericidas e vão atuar a nível da menor subunidade do ribossomos, ou seja, **30S**. Irá promover uma deformidade dessa subunidade menor, causando uma inibição da síntese protéica logo no início.

Eles também fazem com que haja uma leitura errada de códons e anti-códons (deformação da síntese de proteínas, levando a uma diminuição do crescimento da bactéria).

Tetraciclina

Impede a ligação do códons e anti-códons. Também atua na **subunidade 30S**.

Se liga ao códon impedindo a ligação do anti-códon.

Clindamicina e Cloranfenicol

Irão se unir na subunidade 50S e vão impedir que uma cadeia de polipeptídeo se ligue à outra, impedindo o prolongamento da cadeia de aminoácidos.

Eritromicina

Impedi o processo de transcrição dos ribossomos (movimentação dos ribossomos ao longo do RNAm).

Antimetabólitos

- Ácido aminossalicílico
- **Sulfonamidas**
- Sulfonas
- Trimetoprimas

Mecanismo de ação

Antimetabólitos → “**Falso substrato**”

Em virtude de sua semelhança estrutural com o substrato normal, o antimetabólito compete com este substrato pela ligação a uma enzima específica envolvida em determinada via metabólica. O complexo substrato-falso/enzima não é funcional na formação do produto final, e a via metabólica é inibida neste ponto,

Sulfonamidas

Inibidor da síntese do ácido fólico.

Inibidores dos ácidos nucléicos

- **Flucitocina**
- Fluorquinolonas
- **Metronidazol** (mais utilizado).
- Ácido nalidíxico
- Rifampicina

Mecanismo de ação

Inibição da síntese de nucleotídeos

- Alteração da propriedade de pareamento de bases do modelo (aumentando a distância entre os pares de bases, causando mutação de deslocamento).
- Inibição da DNA ou RNA polimerase.
- Inibição da DNA Girase
- Efeitos diretos sobre o DNA (impedindo a replicação).

DNA-Girase: promove o deslocamento do DNA. Como tais fármacos promovem a inibição da DNA-girase, o DNA irá continuar enrolando e não será duplicado.

Fluoroquinolona: inibe a DNA girase.

Rifampicina: inibe a RNA polimerase. Inibe o processo de tradução.

Variáveis que influenciam o tratamento antimicrobiano

- Diagnóstico e escolha do antibiótico
- Bactericidas X Bacteriostáticos
- Especificidade e espectro de atividade antimicrobiana.
- Concentração do antibiótico no local da infecção.
- Idade, tipo e extensão da infecção.
- Fatores do hospedeiro.

Diagnóstico e escolha do antibiótico

- Determinação da sensibilidade do microorganismo ao antibiótico
- Avaliação bacteriológica: Ideal, mas real?
- Microorganismo aeróbios gram positivo: importantes fatores etiológicos das infecções dentárias.
- Microorganismo anaeróbios Gram positivos e negativos: presente nos abscessos alveolares, infecções nas câmaras da polpa após trauma, periodontite rônica avançada, periodontite juvenil e GUNA.
- Penicilina: antibiótico de eleição das infecções odontológicas. Eficaz contra microorganismo gram positivos e anaeróbios.

Bactericidas X Bacteriostáticos

Bactericida: morte bacteriana.

Bacteriostático: inibe o crescimento

Bactericidas: preferidos

- Produzem menor número de microorganismo: erradicação da infecção depende menos da defesa do hospedeiro.
- Tempo menor de tratamento que bacteriostáticos
- Efeito pós-antibiótico: ligação irreversível a enzima bacterianas (efeitos mais prolongados).
- Mesmo que o antibiótico tenha sido excretado, ele irá continuar atuando devido a sua ligação irreversível.
- Eficaz no tratamento de infecções potencialmente fatais: Endocardite Bacteriana.

Antibióticos	
Bactericidas	Bacteriostáticos
Penicilinas Cefalosporinas Bacitracinas Vancomicina Imipenem Carbacefens Polimixinas Aminoglicosídeos	Clindamicinas Cloranfenicol Macrolídeos Tetraciclinas Sulfonamidas Trimetoprima

Especificidade e espectro de atividade antimicrobiana

Amplo espectro: microorganismo Gram positivo, Gram negativo e outros.

Espectro ampliado: algumas variedades de microorganismo Gram positivo e Gram negativos.

Espectro estreito: microorganismo Gram positivos ou Gram negativos, mas nunca ambos.

Especificidade e espectro de atividade antimicrobiana		
Amplio Espectro	Espectro Amplificado	Espectro Estreito
Cloranfenicol Sulfonamidas Tetraciclina Trimetoprima Carbacefams Cefalosporina Fluoroquinolonas Imipanem	Aminoglicosídeos Penicilinas de espectro amplificado Monobactâmicos	Bacitracinas Clindamicina Macrolídeos Metronidazol Penicilinas G, V Penicilinas resistente Polimixinas Vancomicinas

Qual escolher?

- Conhecimento do tipo de microorganismo infectante.
- Mais convenientes: espectro estreito.
- Mais eficazes contra grupos específicos de microorganismo sensíveis.
- Produzem menos alteração da microflora normal.
- A Penicilina V: espectro estreito, aeróbios Gram positivos e anaeróbios Gram positivos e negativos; Não altera microflora normal do trato gastrointestinal inferior.
- A Amoxicilina: amplo espectro, infecções dentárias de populações bacterianas mistas; porém altera microflora gastrointestinal e vaginal normal.

Tetraciclina: um fármaco antimicrobiano de amplo espectro.

Concentração do antibiótico no local da infecção

- Via e horário de administração
- Dose, posologia e duração do tratamento
- Adesão do paciente
- Distribuição do antibiótico no organismo
- Metabolismo e excreção da droga
- Formulação e controle de qualidade

Idade, Tipo e Extensão da Infecção

- Os antibióticos bactericidas exigem a presença de células em multiplicação para sua eficácia.
- Os agentes bacteriostáticos não exibem qualquer atividade sobre uma cultura quiescente.
- É importante tratar uma infecção o mais rápido possível devido a presença de menor número de bactérias nos estágios iniciais, assim a antibioticoterapia será eficaz.

Fatores do hospedeiro

- Mecanismo de defesa do hospedeiro: os antibióticos, bactericidas ou bacteriostáticos, não erradicam em si uma infecção.
- Idade: Influência sobre a velocidade de eliminação da droga.
- Gravidez: Ex.: tetraciclina: hipoplasias de dentes e ossos do feto.
- Alergia.

Tratamento com combinação de drogas

Deve-se fazer a associação de um bactericida com um bacteriostático?

Não. Pois o bactericida apenas age quando as bactérias estão se multiplicando e o bacteriostático promove a inibição da multiplicação. Com isso, um acaba inibindo a ação do outro.

Associação em odontologia

Metromidazol e Amoxicilina: usado em pericoronarites severas do adulto, juvenil e refratárias.

Resistência Bacteriana

Alterações estáveis na composição genética da célula bacteriana, alterações passíveis de geração para geração.

▪ **Natural:** espécies bacterianas não são sensíveis a determinado antibiótico.

Ex.: Gram-negativos resistentes a Penicilinas G.

▪ **Adquirida:** surge em decorrência da antibioticoterapia e resulta da seleção de microorganismos resistentes.

Três Níveis:

▪ Transferência de bactérias entre pessoas.

▪ Transferência de genes de resistência entre bactérias (plasmídeos).

▪ Transferência de genes de resistência entre elementos genéticos no interior das bactérias (transposons).

Alterações Genéticas

Transferência do fator de resistência pelo DNA:

▪ **Conjugação:** transferência de fragmentos de DNA ou plasmídeos entre duas células acasaladas através de uma ponte de conjugação.

▪ **Transformação:** captação de fragmentos de DNA (plasmídeos) liberados das células rompidas e incorporados ao cromossoma de células receptoras.

▪ **Transdução:** transferência de material genético ou plasmídeos através da infecção da parede bacteriana por bacteriófagos.

▪ **Transposição:** incorporação de DNA na forma de transposons (partículas de DNA sem capacidade de auto-replicação): criam seus próprios locais de inserção sem necessidade de homologia entre DNA receptor e doador.

Plasmídeos: material genético extra-cromossômico.

Transposons: são plasmídeos que contêm no seu interior genes de resistência.

Como minimizar o desenvolvimento da resistência?

1. Usar antibiótico apenas quando necessário.
2. Seleção de antibiótico através de testes de sensibilidade bacteriana.
3. Administração sistêmica em lugar da aplicação tópica.
4. Uso de doses adequadas por um período de tempo adequado.

Efeitos adversos das drogas bacterianas

▪ Tetraciclina

- efeito antibacteriano também na flora normal do intestino do organismo.

- irritação da mucosa gástrica

▪ Cloranfenicol

- toxicidade a nível da medula óssea.

▪ Neomicina

- ocorre uma esterilização no intestino (destrói totalmente a microflora do intestino).

→ Aminoglicosídeo.

▪ Penicilina

- alergia

- altas doses: neurotoxicidades.

Uso terapêutico na Odontologia

- Tratamento de infecções dentárias agudas
- Profilaxia em pacientes com comprometimento dos mecanismo de defesa do hospedeiro em decorrência de certas doenças ou tratamentos farmacológicos.
- Podem ser utilizados também em procedimentos odontológicos invasivos, para prevenir a infecção pós-operatória ou melhorar a cicatrização.

Antibioticoterapia profilática

- Prevenção da bacteremia transitória em pacientes susceptíveis a Endocardite Bacteriana (infecção do endotélio cardíaco).
- Objetiva a prevenção da migração dos microorganismos na corrente circulatória durante a realização de uma ferida cirúrgica.
- Pacientes de alto risco:
 - história prévia de endocardite bacteriana;
 - próteses cardíacas valvulares;
 - algumas doenças cardíacas congênitas (defeitos coronarianos congênitos).
 - diabetes (não controlados), doença renal e hepatite crônica e ativa.
 - doenças infecto-contagiosas e usuários de drogas;
- Procedimentos que envolvam manipulação de tecido gengival, regiões periapicais do dente e perfuração da mucosa bucal.

Antibióticos

Definição

Antibiótico são substâncias antibacterianas produzidas por diversas espécies de microorganismos (bactérias, fungos, actinomicetos) que suprimem o crescimento de outros microorganismos.

Os antibióticos são utilizados de três maneiras gerais

- Terapia empírica
- Terapia definitivas
- Terapias preventivas ou profiláticas

Terapias Empíricas

Faz o tratamento com base nos dados solicitados do paciente.

Terapias Definitivas

Faz a coleta do material e envia para um laboratório que relata quais microorganismos estão envolvidos com a infecção e qual fármaco pode ser prescrito.

Terapias Preventivas ou Profiláticas

Pacientes imunocomprometidos.

Quando ocorre a introdução das bactérias na corrente sanguínea, o sistema imunológico do hospedeiro irá responder a essa invasão e caso o sistema imunológico do paciente seja comprometido, poderá haver uma bacteremia transitória, pois o organismo consegue barrar essa invasão bacteriana. No entanto, se o procedimento for de grande extensão, houver um grande sangramento ou a quantidade de bactéria existente na boca for grande, poderá levar a uma bacteremia. Agora, se essa bacteremia evoluiu para uma endocardite bacteriana, o essencial é restringir o tratamento ao do tipo profilático à endocardite.

Mas, quais seriam os pacientes que tem chances de desenvolver uma endocardite bacteriana?

Pacientes com os sistemas imunológicos comprometido, ou pacientes em condições especiais, tais como aqueles submetidos à colocação de válvulas protéticas cardíacas, sendo que estas favorecem a condição de desenvolvimento da endocardite.

NOTAS:

- A endocardite bacteriana ocorre principalmente em pacientes com distúrbios cardíacos, preferencialmente aqueles com válvulas cardíacas.
- Nos EUA, pacientes com distúrbios cardíacos são portadores de documentos alegando a necessidade de tratamento odontológico profilático frente à endocardite.
- Remoção de placa bacteriana e periodontite avançada são casos em que podem levar à complicações cardíacas, principalmente naqueles pacientes com comprometimento do mesmo órgão.

Possibilidade de bacteremia após procedimentos odontológicos

Alta incidência

- Extrações dentais.
- Procedimentos periodontais: cirurgias, colocação de fibras de antibióticos no espaço sub-gengival, raspagem de raiz, manutenção.
- Cirurgias e procedimentos de endodontia.
- Colocação inicial de bandas ortodônticas.
- Injeções de anestésicos locais intra-ligamentos e intra-óssea.
- Limpeza profilática dental ou de implantes quando o sangramento for esperado.

De acordo com todas essas possibilidades e dependendo da condição física, clínica e psicológica do paciente, recomenda-se a antibioticoterapia profilática.

Principais usos da antibioticoterapia:

1. Tratamento de infecção dentária aguda.
2. Profilaxia em pacientes de risco
 - pacientes com comprometimento do sistema imunológico (doenças ou tratamentos farmacológicos).
 - bacteremia ou endocardite bacteriana.

Endocardite Bacteriana

Resulta da colonização de bactérias no endocárdio, sobretudo nas válvulas cardíacas. A área de colonização constitui em depósito de fibrina e plaquetas sobre a válvula lesada associada a áreas de fluxo sanguíneo turbulento.

Material protético (próteses valvares cardíacas) promove formação de uma biopelícula bacteriana que compromete a fagocitose. As condições dentro deste película, onde a densidade está freqüentemente elevada, retardam o crescimento das bactérias, colônia estabelecida, o que dificulta a ação dos antibióticos, que são mais eficazes em colônias de crescimento rápido.

Temos a formação de trombo que acaba entupindo as válvulas, resultando em isquemias.

Contudo, qual é o antibiótico mais utilizado, mais prescrito em odontologia?

Resposta: é a Amoxicilina.

A Amoxicilina é utilizada tanto para o tratamento de infecções dentárias agudas, quanto para a profilaxia daqueles pacientes de risco.

- É um antibiótico de amplo espectro de ação.
- Eficaz contra a maioria dos microorganismos.
- Eficaz contra os microorganismos envolvidos com a endocardite bacteriana.

Apresentação

- Os medicamentos genéricos apresentam a mesma eficácia que os medicamentos de referência, com a diferença de que são mais baratas. Também passaram pelo teste da Anvisa.
- Comprimidos: adultos
- **Suspensão oral:** crianças ou pacientes com dificuldade em deglutir comprimidos.
 - medicamento dividido em duas fases, que deve ser agitado, antes de ser consumido.
 - sempre agitar antes de usar.
 - colocar o frasco dentro da geladeira.
 - em locais quentes pode haver oxidação do fármaco, resultando em perda de eficácia.
 - a reconstituição deve ser feita corretamente.

A Amoxicilina é derivada da Penicilina e têm estrutura básica que é o anel tiazolínico ligado ao anel β -lactâmicos. Todos os medicamentos incluídos no grupo dos β -lactâmicos apresentam em sua estrutura molecular o anel β -lactâmico. Esse fato é importante porque é justamente a presença desse anel β -lactâmico que está relacionada com a resistência ou sensibilidade dos microorganismos aos antibióticos. Assim, existem microorganismos/bactérias que são resistentes à amoxicilina isso porque tais bactérias produzem uma enzima denominada β -lactamase, que é responsável por quebrar essa ligação entre o N e o C, e uma vez que isso ocorre a molécula do antibiótico abre e não consegue mais se ligar no receptor, não tem mais ação antibiótica.

Além disso, esse anel β -lactâmico contém o princípio alergênico desses antibióticos. Entre todos os medicamentos disponíveis para o uso, a Penicilina e os derivados da Penicilina são os que mais estão relacionados com o aparecimento de reações alérgicas. Isso entre todos os medicamentos: antibióticos, antiinflamatórios, analgésicos.

NOTAS:

- Os antibióticos β -lactâmicos são os que mais apresentam reações alérgicas.
- Existe um grande número de pacientes sensíveis a amoxicilina.

Antibióticos β -Lactâmicos

Se o paciente está sendo tratado com Amoxicilina e não surta efeitos, e ocorre uma substituição deste fármaco por uma Ampicilina, por exemplo, também não haverá efeitos. Pois trata-se de fármacos pertencentes ao mesmo grupo; ao grupo dos β -lactâmicos e com isso eles possuem o mesmo mecanismo de ação.

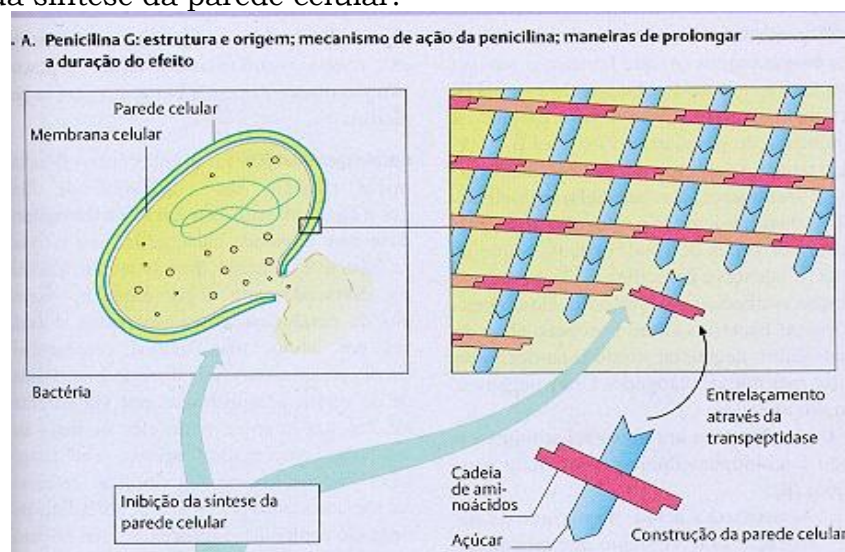
Agora, se o paciente necessita de um tratamento à base de Amoxicilina e a mesma não está sendo disponível, pode-se administrar um fármaco do grupo da Amoxicilina, uma Ampicilina, por exemplo? Sim, pois além de serem do mesmo grupo, ambas são muito parecidas; possuem o mesmo efeito. Agora, se for prescrita um Pen-Ve-Oral (Penicilina V), esta apresenta um espectro de ação menor que a Amoxicilina.

NOTAS:

- A diferença entre a amoxicilina e a ampicilina é que a amoxicilina é melhor absorvida quando administrada por via oral.
- **A Cefalosporina é um antibiótico β -lactâmico. Ela não é um fármaco de primeira escolha, pois neste caso é a amoxicilina, e também não pode ser considerada um fármaco de segunda escolha, pois estes são os macrolídeos.**

Qual é o mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos?

É a inibição da síntese da parede celular.



Parede celular existe na célula bacteriana e não na célula do hospedeiro. Assim, existe alguma correspondência estrutural na célula do hospedeiro em relação à parede celular? Não, com isso esses antibióticos apresentam alta toxicidade seletiva, ou seja, eles agem apenas na célula bacteriana.

Com isso, eles são fármacos bem seguros para o uso, pois mesmo em altas concentrações eles não interferem com o metabolismo da célula do hospedeiro.

A parede celular é quem confere sobrevivência à bactéria, pois devido a diferença de osmolaridade entre os meios, caso o meio intercelular seja hiperosmótica, a célula pode estourar (morrer).

A parede celular é formada quando a bactéria está se replicando, com infecções recentes. Então, a aplicação terapêutica da amoxicilina ela é eficaz quando há uma infecção recente, quando se consegue interferir com a reprodução bacteriana. Em infecções já estabelecidas, onde o nível de replicação já está diminuída, a eficácia do antibiótico também é diminuída.

Mas como que ocorre a síntese da parede celular?

As bactérias produzem os polímeros de peptidoglicanos no interior e depois estes são externalizados e em seguida ocorre uma fusão dos blocos de peptidoglicanos por uma proteína de membrana plasmática denominada transpeptidase. Ou seja, a bactéria produziu os polímeros de peptidoglicanos e estes são fusionados pela transpeptidase, e é justamente a transpeptidase que é o receptor do antibiótico.

Assim sendo, o antibiótico inibe síntese de parede celular porque ele irá inibir a atividade da transpeptidase. Com a inibição desta, os polímeros de peptidoglicanos são sintetizados, são externalizados, porém não ocorre a fusão dos mesmos, não formando a parede celular. E, pela diferença de osmolaridade, a bactéria não consegue sobreviver. Com isso, temos uma ação bactericida do antibiótico.

Transpeptidase: síntese da parede celular.

Qual é o mecanismo de ação dos β -lactâmicos?

É a inibição da parede celular por se ligar irreversivelmente na transpeptidase.

Nós temos dois tipos de bactérias: gram positivo e gram negativo. A eficácia da penicilina é a mesma nessas bactérias? Não, foi por isso que foram sintetizados vários tipos de penicilina e é por isso que a Penicilina G, não é muito efetiva em bactérias gram negativa.

A justificativa para isso é a presença da membrana celular nas bactérias gram negativa e sua ausência nas bactérias gram positivas. Uma outra justificativa para isso pode ser a presença de mutações em canais ou poros presentes na membrana externa.

O que confere a possibilidade da Penicilina G transpor essa membrana externa são as porinas, proteínas que apresentam um diâmetro vazado e permite que a Penicilina G passe a bicamada lipídica. Assim, microorganismo com mutações nas porinas não consegue transpor a molécula através da membrana externa.

NOTAS:

- A Amoxicilina tem ação sobre as bactérias gram negativa porque elas conseguem transpor as porinas. Já a Penicilina G (natural) não tem essa eficácia contra as bactérias gram negativa.
- A membrana externa é uma barreira física.
- O antibiótico inibe a transpeptidase e assim não há síntese de parede celular (ligação irreversível).
- Transpeptidase é uma enzima responsável pela formação de ligações cruzadas entre os polímeros de peptidoglicano (parede celular).

Ação das Penicilinas

- Ligação irreversível no sítio ativo
- Inibição da atividade transpeptidase
- Inibição da formação da parede celular
- Lesão da membrana celular
- Ação sobre autolisinas

Mas porque o antibiótico age na célula bacteriana e como ele faz isso?

Porque a Penicilina G tem uma estrutura molecular semelhante ao substrato da transpeptidase, que é a **D-alanina-D-alanina**. Com isso, há o acoplamento entre o antibiótico e o receptor. A ligação é irreversível (inibidor não competitivo) e com isso a transpeptidase fica aniquilada.

Há um segundo mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos. Esta está relacionada com a possibilidade das penicilinas em agirem em enzimas denominadas autolisinas. Estas são enzimas produzidas pela própria bactéria na tentativa de controlar o crescimento/tamanho da própria colônia. Isso porque se o tamanho da colônia for grande, talvez a quantidade de nutrientes não seja suficiente para abastecer todos os “indivíduos” da colônia. Então, a própria bactéria pode produzir um antibiótico contra ela mesma, sendo este as autolisinas.

Assim, os β -lactâmicos ativariam as autolisinas ou inibiriam o inibidor natural destas, ativando de qualquer forma a função das autolisinas.

A teoria mais aceita para explicar o mecanismo de ação dos β -lactâmicos é a inibição irreversível da transpeptidase (parede celular).

A Amoxicilina tem ação sobre as bactérias gram negativa, pois ela é um antibiótico semi-sintético, produzida a partir da Penicilina G para ampliar o seu espectro de ação.

Limitação do uso da Penicilina G

1. Instabilidade em meio ácido: precária absorção por via oral.
2. Pequena duração de efeito: meia vida é de 30min.
3. Estreito espectro de ação.
4. Inativação por β -lactamases.
5. Alergenicidade.

NOTAS:

- Devido a instabilidade em meio ácido, ela não pode ser administrada por via oral. Seu tratamento era feito através de infusão contínua pela via parenteral/endovenosa.
- Penicilina G não passa pelas porinas, apenas a amoxicilina.
- Da dose administrada, após 30 minutos, 50% da droga já foi excretada.
- A posologia da Penicilina G é de 2 a 2horas.

A Penicilina G foi muito utilizada na 2ª Guerra Mundial, vindo a substituir as sulfas. Hoje, a indústria farmacêutica produz as penicilinas semi-sintéticas, aprimorando as limitações da mesma.

Assim, a primeira alteração foi a síntese de penicilinas resistente a alteração de pH do meio, que pudessem ser administradas por via oral. Para isso, a indústria farmacêutica alterou o grupo funcional R1 existente na estrutura molecular da Amoxicilina. Com isso, temos a síntese de penicilinas semi-sintéticas.

Penicilina V®, Pen-Ve-Oral®

O paciente tem que seguir corretamente a posologia do fármaco para atingir a concentração letal mínima. Isso significa que o medicamento tem que chegar na infecção com uma concentração mínima eficaz para que tenha a eficácia do antibiótico.

Mas como se consegue essa concentração letal mínima?

Quando a concentração plasmática do fármaco não variar. A concentração plasmática tem que se manter alta e constante para atingir a infecção.

Porque o tratamento pode não ser eficaz?

Porque o paciente não seguir corretamente a posologia do fármaco e houver variações da concentração plasmática.

O tempo de meia vida da Penicilina V foi aumentada: pode ser administrada de 6 em 6 horas, 4 vezes ao dia.

Penicilina G procaína, Penicilina G benzatina

- Administração intra-muscular profunda.
- Liberação lenta
- Manutenção de concentrações plasmática durante
- Períodos prolongados.
- Pequena duração de efeito
- É um veículo oleoso, tem que ser administrada por via intramuscular profunda.
- Penicilina G benzatina = Benzitaciú
- Devido ao seu curto tempo, por isso ela tem que ser administrada em infusão continuada.

As Penicilinas, Amoxicilina são excretadas na sua forma ativa, pois elas não sofrem metabolização. Então, na tentativa de **manter as suas concentrações plasmáticas elevadas**, a indústria farmacêutica fez a associação da **Amoxicilina com a Probenicida**.

A **Probenicida bloqueia** justamente o **transportador da Penicilinas nos túbulos renais** e com isso, a **excreção renal** da mesma acaba sendo **diminuída**, mantendo a concentração plasmática por um maior tempo.

NOTAS:

Macrolídeos e Clindamicina: parcialmente metabolizados.

Penicilina: Não sofrem metabolização, são excretadas na sua forma ativa.

Cefalosporina: algumas sofrem metabolização.

Se a concentração plasmática é elevada, a concentração letal mínima é atingida na infecção.

Essa associação ocorre em casos mais graves, em infecções mais resistentes.

Penicilina G, Penicilina V, penicilinas resistentes a β -lactamases

- Sem atividade sobre microorganismos gram negativos.
- Estreito espectro de ação
- Indústria farmacêutica: síntese de penicilina semi-sintéticas de espectro de ação ampliado.

Essa ampliação de espectro favoreceu a eficácia desses antibióticos em cepas que não se mostravam sensíveis ao da Penicilinas G.

A falta de atividade das penicilinas G e V sobre microorganismo gram negativo foi contornada pela IF através da síntese de penicilinas semi-sintéticas de espectro de ação ampliada, tais como a amoxicilina e ampicilina.

NOTAS:

- **Amoxicilina:** excelente absorção após a administração por via oral.
- **Ampicilina:** boa absorção após a administração por via oral.

A Amoxicilina e a Ampicilina são semelhantes. Apresentam o mesmo espectro de ação. A única diferença é a farmacocinética, onde a Amoxicilina tem excelente absorção por via oral. Ao contrário da Ampicilina que tem boa absorção por via oral.

A Ampicilina é mais indicada para aqueles casos de administração parenteral do que administração oral. Ex.: tratamento de endocardite bacteriano (Ampicilina injetável).

Apresentações da Amoxicilina:

1º. Tradicionais

Nomes comerciais: Amoxil®, Amoxicilina Genérico

- 125 mg – suspensão oral (8/8horas)
- 250 mg – suspensão oral (8/8horas)
- 500 mg – suspensão oral (8/8horas)
- 500 mg – cápsulas (8/8horas).

É uma Penicilina G com espectro ampliado.

O seu tempo de meia-vida também foi aumentado (8/8horas).



2ª. Apresentações BD ou BID (“bi ingestão diária”)

Nomes comerciais: Amoxicilina BD®.

- 200mg BD – suspensão oral (12/12horas).
- 400mg BD – suspensão oral (12/12horas)
- 875mg – cápsulas (12/12horas).

É mais cara.

Tem maior concentração.

Paciente toma duas vezes ao dia (melhor aderência ao tratamento).

Também há Amoxicilina BD genérica, porém na caixinha não há a sigla BD ou BID.

O profissional deve ficar atento à concentração (200mg, 400mg e 800mg).



Susceptibilidade a inativação por β -lactamases

Estafilococos produtores de β -lactamases/penicilinases.

Resistente a penicilina G e V, amoxicilina.

Indústria Farmacêutica

Penicilinas resistentes a β -lactamases/penicilinases: Meticilina; Nafcilina e derivados de Isoxazolil (oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina).

São altamente eficazes contra *S. aureus*.

Menos ativas contra espécies gram positivas (*streptococos viridans* = endocardite).

Sem atividade contra gram-negativas.

NOTAS:

- Essas penicilinas são muito utilizadas no ambiente hospitalar, para o tratamento de infecções hospitalares, como infecções por *S. aureus*.
- Nós temos microorganismos que são resistentes a certos fármacos. Uma das possibilidades é o fato de tais microorganismos produzirem enzimas responsáveis por quebrar o anel β -lactâmico. Quando isso ocorre, esse antibiótico não consegue mais se ligar na transpeptidase e com isso não tem efeito farmacológico. Assim, numa infecção onde a microorganismo produtores de β -lactamases, o antibiótico (Amoxicilina, por exemplo) não terá efeito. Assim, devido a esse fato, a indústria farmacêutica decidiu sintetizar penicilina resistente a β -lactamases.
- Tais Penicilinas não são prescritos em ambulatórios/consultórios, apenas em hospitais. E, para isso, é necessário um antibiograma que confirme a presença do *S. aureus*.

O uso de Penicilinas β -lactamases resistente, na medicina ou odontologia, consiste no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* produtores de β -lactamases. Somente quando for confirmada a presença destes microorganismos (teste sensibilidade bacteriológico) é recomendado o uso, pois:

- Pode haver indução de produção de β -lactamases por microorganismos insensíveis a este tipo específico de Penicilina.
- Possuem menor espectro que as penicilinas G e V.

Indústria Farmacêutica

Associação de Penicilinas de amplo espectro a Inibidores de β -lactamases:

- Ácido Clavulânico
- Sulbactam
- Tazobactam

Inibidores de β -lactamases

Bloqueio irreversível dos sítios ativos das β -lactamases encontradas nos microorganismos resistentes as penicilinas.

Como é feito o tratamento de uma infecção com microorganismos que produzem β -lactamases, mesmo estes microorganismo não sendo o *S. aureus*? Pensando nisso, a IF sintetizou os inibidores das β -lactamases. Estes, não são antibióticos.

Se prescrevermos apenas os inibidores da β -lactamase não irá resolver a infecção, porque eles irão agir apenas na β -lactamase e a infecção irá continuar. Assim, os inibidores de β -lactamases funcionam como antagonistas irreversíveis dessas enzimas. O microorganismo produziu a β -lactamase para inativar o antibiótico, mas esse inibidor irá se ligar na β -lactamase, inibindo-a. Assim, o antibiótico consegue agir no microorganismo. Dessa forma, os inibidores de β -lactamases irão proteger o antibiótico.

Apresentações:

Amoxicilina + Clavulanato de potássio (Sigma-Clav BD)

O Sigma-Clav BD é muito prescrita.

O antibiótico é a Amoxicilina.

Os inibidores de β -lactamase não inibem a bactéria, parede celular e transpeptidase.

Eles inibem a β -lactamases.

O **Ácido Clavulânico** apenas é prescrito em associação com a **Amoxicilina**.

Se o paciente está com febre e dor, prescreve-se a Amoxicilina e no 3º dia tem que haver redução dos sintomas. Pode-se fazer a associação da Amoxicilina com os inibidores de β -lactamases logo no início do tratamento.



Alergenicidade/hipersensibilidade

Indivíduos sensíveis: sensibilização por contato prévio com qualquer preparação que contenha penicilina: alimentos, cosméticos.

Indivíduos sensíveis podem apresentar reações cruzadas, sensibilidades a todos os derivados de penicilinas e outros tipos de antibióticos específicos.

Pacientes sensíveis a penicilinas também são sensíveis a qualquer fármaco pertencentes ao grupo dos β -lactâmicos, associados ou não aos inibidores de β -lactamases.

Benzitacil não pode ser administrada na farmácia em virtude de seu alto potencial de alergenidade, podendo até levar o indivíduo a óbito. Tratamento: anti-histamínico em infusão contínua.

Se o paciente nunca foi tratado com Penicilina, mas demonstrar reação alérgica, certamente ele entra em contato com algum alimento/cosméticos que continha derivados alcalinos da Penicilina. E, caso ele tenha entrado em contato com a Penicilina num primeiro momento, ele poderá apresentar reação alérgica num segundo momento.

Sempre fazer teste cutâneo à penicilina.

A reação alérgica por via oral é bem menor que quando feita por via parenteral.

Podem ocorrer reações alérgicas na forma de:

Reação alérgica aguda = choque anafilático típico (muito raro – 0,5% dos casos). Menos comuns após a administração por via parenteral.

- Ocorre em até 30min após a administração.
- Características: urticária, angioedema, broncoconstrição, distúrbios gastrintestinais, choque e morte.
- A morte se dá por insuficiência respiratória e choque cardiogênico.
- Um indivíduo sensível à Penicilina tem uma alteração dermatológica (mancha avermelhada) quando realizada o teste de sensibilidade cutânea.
- Tratamento: administração parenteral de adrenalina e corticosteróides.

Reação típica do tipo do soro (atualmente raras)

Ocorre dentro de 7 a 12 dias após a exposição ao fármaco.

Urticária, febre, edema articular, edema angioneurótico, prurido intenso, distúrbio respiratório.

Diversas erupções cutâneas, lesões orais, febre, nefrite intersticial (reação auto-imune), eosinofilia, anemia hemolítica e outros distúrbios hematológicos e vasculite.

Propriedades Farmacocinéticas da Amoxicilina

- Via de administração: via oral (estabilidade em meio ácido)
- Absorção mais rápida e completa pelo trato gastrintestinal do que a Ampicilina
- Presença de alimentos não interfere na absorção
- Incidência de diarreia menor devido melhor absorção.
- 20% da dose liga a proteínas plasmáticas
- Excreção renal na forma ativa da maior parte da dose administrada

Profilaxia à endocardite bacteriana

1ª Escolha:

Amoxicilina

2g em adultos

50mg/kg em crianças

Tomar uma hora antes e dar continuidade ao tratamento.

Ampicilina

Intra muscular ou endovenosa → 30 minutos antes.

Pacientes alérgicos a Amoxicilina/Ampicilina/Penicilina deve ser substituído por:

Clindamicina (endovenosa)

Azitromicina

Claritromicina

Cefalosporina não deve ser utilizada em paciente com hipersensibilidade imediata a penicilina, em pacientes que tiveram choques anafilático e reações dermatológicas a Penicilina.

Cefalosporinas

Incluído no grupo dos **β-lactâmicos** estão: **Penicilina G, Penicilina V, Ampicilina, Amoxicilina, Cefalosporinas.**

Diferentemente das penicilinas, as Cefalosporinas são produzidas por um fungo chamado cefalosporium, e foram descobertos após a introdução das penicilinas no mercado.

Apresentam **hidrossolubilidade** e **estabilidade em meio ácido**, ao contrário das Penicilinas que não tem uma boa absorção por via oral. São agentes hidrossolúveis, mostrando que tem certa facilidade de se ligar as transpeptidases que estão envolvidas com a síntese da parede celular.

As Cefalosporinas semi-sintéticas foram produzidas pela indústria farmacêutica a partir da adição de radicais orgânicos nas cadeias laterais da molécula básica, que é o **ácido 7-amino-cefalosporino**. Ele tem uma estrutura molecular muito semelhante à das Penicilinas.

O indivíduo que mostrar sensibilidade a algum tipo de penicilina também apresentará alergia a Cefalosporina, pois ela tem o mesmo **anel β-lactâmico** que a penicilina. Da mesma forma que os microorganismos resistentes a penicilina produzem β-lactamase, que quebra o anel orgânico das penicilinas, os microorganismos resistentes as Cefalosporinas também produzem enzimas (cefalosporinases) que quebram o anel orgânico e abre a molécula desse fármaco, inativando-o.

O **mecanismo de ação** é o mesmo das penicilinas, atuam nos mesmos sítios de ação, **inibem a síntese de parede celular** a partir da **ligação nas transpeptidases** (que são proteínas ligadoras de penicilinas, e são os mesmos receptores da Cefalosporina). A partir do momento em que a parede celular deixa de ser confeccionada de forma eficiente, ela se torna frágil e compromete toda a estrutura da bactéria, causando uma diferença de **osmolaridade** e se rompe.

As Cefalosporinas também podem ativar **enzimas autolíticas** presentes na parede celular, levando a bactéria à morte. Tanto por inibição da síntese, quanto por autólise da parede celular, a bactéria vai ter morte celular, e devido a essa morte a replicação bacteriana é comprometida.

As Cefalosporinas são classificadas em **1ª, 2ª, 3ª ou 4ª geração**. Essa **classificação** por gerações esta associada ao aumento do **espectro de ação antimicrobiana** que favoreceu a síntese das Cefalosporinas, e essa ordem é a seqüência de desenvolvimento dos fármacos.

O aumento do espectro de ação antimicrobiana sempre visava aumentar o espectro de ação dos antibióticos contra as gram-negativas, já que a atividade contra as gram-positivas era natural das penicilinas originais.

Então as penicilinas naturais tinham uma grande atividade contra as bactérias gram positivas, mas eram ineficientes contra bactérias gram-negativas. A partir do cefalosporum foram sendo criadas as **penicilinas semi-sintéticas**, cujo objetivo é aumentar a atividade contra as bactérias **gram-negativas**, bem como aumentar a **resistência** contra as **β -lactamases**.

Hoje temos disponíveis no mercado vários tipos de Cefalosporinas. Temos as cefalosporinas de **1ª geração** que tem um **espectro estreito**, o mais conhecido e a **cefalexina** ou **queflex**.

As de **2ª geração** tem um **espectro intermediário**, apresentam alguma atividade contra gram negativas, e como exemplo temos o **ceflacor** e o **cefaprosil**. O grupo de **3ª geração** tem um **espectro amplo**, e os de **4ª geração** são usadas apenas dentro de **ambiente hospitalar**.

Em odontologia existe uma indicação para as Cefalosporinas de **primeira geração** pra **infecções ósseas**; as de segunda geração tem um espectro mais intermediário, e conseguem então, tratar infecções causadas por bactérias gram negativas.

Para uso odontológico recomenda-se mais a prescrição de Cefalosporinas de segunda geração, pois abrangem bactérias gram positivas e negativas, aeróbias e anaeróbias.

As de terceira geração não são indicadas para uso odontológico, não apresentam nenhuma atividade em bactérias anaeróbias e não possui atividade em abscessos.

Cefalosporinas de primeira geração só são usadas em infecções em que não se tem muitas bactérias anaeróbias, e não estão associadas com formação de abscesso. Dentro do abscesso o meio é anaeróbio, em função disso não se recomenda o uso de Cefalosporinas de primeira geração.

Entretanto, em caso de abscessos dento-alveolar se tem uma grande indicação das de primeira geração. Para esse tipo de abscessos parece que as Cefalosporinas de primeira geração tem um efeito indireto.

Agindo contra microorganismos aeróbios elas causam aumento dos níveis de oxigênio, e facilitam então o combate contra os anaeróbios. Ao utilizar um antibiótico que mate os aeróbicos, eles deixarão de consumir o oxigênio dentro do abscesso, e assim terá uma carga considerável de oxigênio que levará a um ambiente inócuo para os organismos anaeróbicos.

Portanto a indicação para o uso da Cefalosporina de primeira geração é dada em função dessa ação indireta. Também é indicada contra infecções ósseas e articulares, pois ela atinge rapidamente a concentração letais mínima contra várias bactérias aeróbias gram positivas.

Devido sua característica de distribuição ótima em tecidos ósseos há, portanto, essa indicação.

Essas Cefalosporinas podem ser utilizadas como medicamentos alternativos na prevenção de endocardite bacteriana em pacientes com história alérgica não imediata a penicilina. Se for alergia imediata a penicilina, não se usa as Cefalosporinas. Essa indicação como medicamento alternativo para a amoxicilina só é válida se for empregada em reações alérgicas do tipo dermatológica, e se não tiver efeitos colaterais tão sérios quanto os causados pelo choque anafilático.

Só se usa a Cefalosporina em substituição da Amoxicilina se não tiver Azitromicina disponível, e desde que a reação do paciente seja alérgica não imediata; se for reação imediata, não se usa!!!

As Cefalosporinas de segunda geração apresentam uma eficácia bastante considerável em infecções orodentais. Seu amplo espectro de ação permite um tratamento com segurança, pois elimina bactérias gram-positivas- e negativas, anaeróbias e aeróbias.

Muitas vezes a indicação das Cefalosporinas não é tão grande porque é um medicamento mais caro que a Amoxicilina. No entanto, se as Penicilinas não mostrarem eficácia para esse tipo de tratamento, não se deve fazer a substituição pelas Cefalosporinas, uma vez que a Amoxicilina apresenta um espectro muito mais ampliado.

Sempre deve se avaliar as condições do paciente, qual é o tipo específico de microorganismo envolvido e qual é o tipo de infecção. As substituições da Ampicilina e da Amoxicilina pelas Cefalosporinas de segunda geração ocorrem nas infecções que também são sensíveis as Cefalosporinas, além de serem sensíveis a Amoxicilina e a Ampicilina.

Essa substituição é muito bem resolvida, pois as Cefalosporinas também apresentam espectro de ação ampliado, tem a ação bactericida e pode ser utilizada na maioria das infecções que são tratadas pela Amoxicilina e Ampicilina.

A **exceção para o uso das Cefalosporinas** é no tratamento das infecções causadas pela espiroqueta, que causa **GUN**. Essa espiroqueta não é sensível a Cefalosporina, e por isso, não se deve substituir a Ampicilina ou a Amoxicilina por Cefalosporina de segunda geração.

Todas as infecções causadas por bactérias gram-positivas e negativas, anaeróbias e aeróbias são possíveis de serem tratadas pelas Cefalosporinas de segunda geração. Também podem ser usadas em infecções causadas por alguns tipos de estafilococos produtores de penicilinas.

Pode ser utilizada quando for necessária um antibiótico de espectro mais ampliado contra bactérias aeróbicas, por exemplo, na celulite aguda, cuja resolução responde melhor se tratada com a Cefalosporina do que com a Amoxicilina.

Paciente que é alérgico as penicilinas muitas vezes também será alérgico as Cefalosporinas.

As **Cefalosporinas** tem uma **grande estabilidade** em **meio ácido**, podendo ser utilizada por **via oral**, e a absorção ocorre totalmente no trato GI.

A **presença de alimento** no trato GI **não altera a absorção** do fármaco, embora não seja recomendada a administração de qualquer medicamento concomitantemente com alimentos.

A ligação as proteínas plasmáticas é muito relativa, depende da geração. Cerca de 10% da dose administrada das de primeira geração se ligam as proteínas plasmáticas. Essa baixa associação comprova que poucos efeitos de interações medicamentosas são observados. A ligação as proteínas plasmáticas sempre leva a interações medicamentosas. Ela é **bem distribuída para a maioria dos tecidos e líquidos orgânicos**, sendo as maiores concentrações encontradas em rim e fígado.

As de **primeira e segunda geração não penetram no líquido cefalorraquidiano**; e isso da bastante **segurança** na utilização do medicamento, pois **não vai causar toxicidade no SNC**. As de **terceira geração** apresentam **boa penetração no líquido**, e são amplamente utilizadas no **tratamento da meningite**. Tem boa distribuição para tecido ósseo, principalmente as de primeira geração.

É bem distribuída para leite materno e para o feto, portanto se forem utilizados durante a gravidez e amamentação elas alcançarão o feto e o bebê com grande possibilidade de apresentarem efeito tóxicos em crianças, não existe nenhuma sugestão que esse medicamento interfira no crescimento, ou que leve a algum efeito teratogênico.

Nunca é indicada a utilização durante a gravidez e a lactação, mas pode ser usada por crianças.

O metabolismo é bastante relativo, e também está relacionado com a geração de cada Cefalosporina. De uma maneira geral também são excretadas na sua forma ativa, porém, quando algumas moléculas são metabolizadas, elas serão excretadas por via renal.

A principal via de excreção é o rim, da mesma forma que as penicilinas; e por ser a maior via de excreção de formas inalteradas e ativas, a utilização em paciente com comprometimento renal deve ser avaliada, e só deve ser usado se o uso justificar o risco.

Para esses pacientes recomenda-se doses reduzidas, pois a não excreção aumenta a concentração plasmática, causando excesso de dose. Os principais **efeitos colaterais** são as **reações de hipersensibilidade**, esse é um dos tipos que mais apresenta reações alérgicas.

Apresenta reações cruzadas com a penicilina. A **nefrotoxicidade** também é um efeito colateral crônico, e em infecções sistêmicas que se usam altas doses é comum o aparecimento de lesões renais pelo uso exacerbado. Esse efeito é reversível, assim que é feita a interrupção do tratamento, a atividade renal volta ao normal.

Os **sintomas gastro-intestinais** comuns aparecem também no tratamento com as Cefalosporinas. Observa-se **falta de apetite, náuseas, vômitos e diarreia**. Essa diarreia é comum a qualquer antibioticoterapia, mas existe a possibilidade de **colite pseudomembranosa**. Ela acontece com maior frequência quando se usa Cefalosporinas de terceira geração.

A orientação para esse tipo de diarreia é orientar o paciente a tomar “Yakult” e iogurte natural nos intervalos entre as doses, a fim de se recompor a flora intestinal.

Eritromicina

Medicamento de 2ª Escolha.

É preferível fazer uma substituição entre medicamentos diferentes.
Descoberta em 1952.

A Eritromicina é o **protótipo da Claritromicina e da Azitromicina**. Ela é eficaz no tratamento de diversas infecções. Antigamente, a eritromicina era mais utilizada, porém devido a sua grande utilização desenvolveram-se cepas resistentes e, hoje, utiliza-se mais os seus derivados.

Além disso, a Eritromicina tem uma relativa **ausência de toxicidade**, porque o seu mecanismo de ação já não é o mesmo que os β -lactâmicos. Ela **interfere em síntese protéica**, devido a **inibição da unidade ribossomal 50S**.

A relativa ausência de toxicidade está relacionada ao mecanismo de ação e a dose.

Substituição da Amoxicilina: Claritromicina e Azitromicina.

A estrutura molecular é bastante diferente da penicilina, amoxicilina e cefalosporina.

Não possui o anel β -lactâmico. Não causa alergenicidade.

O uso de macrolídeos no tratamento de infecções orodentais comuns de origem bacteriana. É o segundo mais frequente depois dos derivados da Penicilina.

Uso em Odontologia

A Eritromicina é eficaz contra a maioria dos microorganismos gram-positivo aeróbios que causam infecções orodentais e exibe atividade contra muitas bactérias anaeróbias orais.



Claritromicina e Azitromicina

Substituem a Eritromicina no tratamento de infecções orodentais.

Usadas em **profilaxia da endocardite bacteriana** em pacientes susceptíveis e que são alérgicos à Penicilina.

Vantagens

- administração única ou duas vezes ao dia
- **resistência a degradação ácida do estômago** (estáveis em meio ácido)
- **redução dos efeitos colaterais gástrico.**
- ampliação das propriedades terapêuticas

Claritromicina

É absorvida na presença ou ausência de alimentos

2 a 4 vezes mais ativa que a eritromicina.

Azitromicina

Absorção diminui na presença de alimentos.

Mecanismo de ação

Inibição da síntese protéica: liga se a subunidade 50S no ribossoma bacteriano.

Eritromicina: 250-500mg – 6/6horas

Claritromicina: 12/12 e 24/24horas → **Klaricid** é mais prescrita.

Azitromicina: 12/12 e 24/24horas.

Não há eficácia nenhuma a associação de dois antibióticos que agem no mesmo sítio de ação. Não há efeito aditivo.

Efeitos adversos:

Distúrbios gastrintestinais:

- frequência e gravidade da dose
- náuseas, vômitos, desconforto epigástrico e diarreia
- Eritromicina: agonista de motilina → aumenta a frequência dos movimentos peristáltico
- menos freqüentes com Claritromicina e Azitromicina.

Anormalidades fetais em animais: Eritromicina

- categoria de risco na gravidez: C
- não deve ser utilizada durante a gravidez.

Reações alérgicas

- pouco freqüente
- mais freqüentes com estolato de eritromicina (Eritrex)
- prurido, exantema cutâneo
- respostas graves: raras
- alergenicidade cruzada entre Eritromicina e outros antibióticos Macrolídeos.

Superinfecções

- Eritromicina e Claritromicina
- pouco freqüentes com azitromicina
- candidíase oral e colite pseudomembranosa.

Interações Medicamentosas

Eritromicina X Digoxina (antiarrítmico)

Digoxina convertida em metabólito cardioinativo pela Bactéria entérica *Eubacterium lentum*

Sensível a Eritromicina

Efeito tóxico: aumento concentrações plasmáticas de digoxina.

Não é metabolizado como deveria ser, resultando em aumento da concentração plasmática.

Eritromicina e Claritromicina potencializam os efeitos das drogas por inibir o metabolismo hepático destas (inibição do citocromo P-450).

Azitromicina não acontece tanta interação medicamentosa (é melhor).

Os anticoncepcionais sofrem metabolização por bactérias, assim como a digoxina. Se o anticoncepcional for administrado junto a um tratamento com antibiótico, a eficácia do anticoncepcional é diminuída.

Clindamicina

Endocardite Bacteriana

1ª: Amoxicilina

Em caso de alergia: Azitromicina/Claritromicina ou Cefalosporina (esta ultima é contra-indicada em pacientes com reação alérgica do tipo não imediata).

2ª: Macrolídeos

3ª: Clindamicina

A estrutura molecular da Clindamicina não há o anel β -lactâmico.

O paciente que é alérgico a Amoxicilina pode estar fazendo uso da Clindamicina sem risco de que haja reação cruzada entre ambos os fármacos.

Lincosaminas: Clindamicina

Espectro de ação = eritromicina/penicilina

Melhor atividade contra: a maioria das cepas de *S. aureus*.

A Clindamicina age em *S. aureus*, ao contrário da Amoxicilina. O *S. aureus* é produtor de β -lactamase, então ele é resistente a Amoxicilina. Já a Clindamicina age justamente em *S. aureus*.

Especialidades Farmacêuticas

Dalacin C – cápsulas de 150 e de 300mg

Clindamin C

Dalacin T – solução uso tópico

Clinagel – Gel (uso tópico)

Dalacin C injetável – ampolas de 2ml com 300mg e de 4ml com 600mg (uso parenteral).

Mecanismo de ação

Inibição da síntese protéica: liga-se na subunidade 50S no ribossoma bacteriano.

Esses medicamentos apresentam relativa toxicidade seletiva. São diferentes da Amoxicilina que se ligam a receptores específicos na célula bacteriana.

No caso da Clindamicina, também há toxicidade seletiva, no entanto, em altas concentrações essa toxicidade seletiva é perdida e ela pode se ligar em uma subunidade correspondente à célula humana.

Assim, essa toxicidade seletiva é bem menor do que ocorre para a Amoxicilina. Além disso, em virtude de seus efeitos colaterais, ela também não é utilizada como droga de 1ª escolha.

A Clindamicina não deve ser associada com Macrolídeos, porque ambos podem competir pela mesma subunidade no ribossomo. Assim, não há sinergismo de efeito, mas sim, antagonismo de efeito (antagonismo farmacológico), pois um vai inibir que o outro se ligue na subunidade 50S.

Ação bacteriostática – em baixas concentrações.

Ação bactericida – em microorganismos sensíveis em concentrações alcançadas in vivo.

A Clindamicina é um antibiótico de 3ª escolha em virtude da penicilina e dos macrolídeos terem efeitos menos tóxicos que a mesma.

A Clindamicina tem uma boa penetração em tecidos ósseos; tecidos mineralizados.

Ela age em infecções ósseas refratárias, sendo estas infecções que não são resolvidas por outro antibiótico.

Usos terapêuticos em odontologia

Indicação:

• Profilaxia da Endocardite bacteriana e Endarterite

Endarterite – Inflamação da túnica interna ou íntima de uma artéria): alternativa a amoxicilina em pacientes alérgicos.

• **Droga de 3ª Escolha para Infecções Orodentais** de etiologia conhecida, causada por cocos Gram-positivos e Gram-negativos “quando as penicilinas e macrolídeos não pode ser utilizadas ou são ineficazes.

• Osteíte Purulenta ou outra Infecção Óssea

- abscessos dentoalveolares

- outras infecções crônicas causadas por anaeróbios como espécies de Bacteróides e aquelas que não foram sensíveis a Penicilinas (Amoxicilina) e Macrolídeos (Eritromicina ou Claritromicina).

Na Endocardite e Endarterite sempre dar Amoxicilina. Se o paciente for alérgico à mesma, dar Clindamicina.

1ª Escolha: Amoxicilina

2ª Escolha: Macrolídeos

3ª Escolha: Clindamicina

Na disciplina de cirurgia, a Clindamicina é um medicamento de 2ª Escolha.

- Dose oral recomendada para adultos: 150-450mg a cada 6 horas.
- Diferente da Amoxicilina (8/8horas) e da Azitromicina (12/12horas)
- Infecções crônicas: 450mg – 6/6horas.
- 600mg – 24/24horas intra muscular/endovenosa – Clindamicina não é o caso na Odonto.

Interação medicamentosa

Clindamicina X Eritromicina ou Cloranfenicol

Ação antagonista – mesmo local de ligação

Aspectos Farmacocinéticos

• **Absorção:** 90% da dose mesmo se ingerida nas refeições.

Não sofre influência de alimentos.

• **Distribuição:** tecidos e líquidos orgânicos

Exceção: LCR. Ou seja, não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Não causa efeito tóxicos no SNC.

Excelente penetração em ossos: concentração intra-óssea – concentrações plasmáticas.

Tratamento de osteomielite e osteíte purulenta.

A concentração plasmática é mantida e assim atinge-se a concentração letal mínima. A concentração que está chegando no local da infecção é bem maior que a concentração letal mínima.

▪ **Metabolização:** Fígado.

Paciente hepatopata: aumento do tempo de meia vida: redução da dose.

▪ **Excreção**

Metabólitos ativos e inativos na bile e eliminação pelas fezes.

Excreção parcial pela urina.

Cuidados:

Insuficiência renal e hepática: uso cuidados, pois interferem com a excreção do medicamento.

Uso durante a gestação ainda não está estabelecido.

Tetraciclina, Clindamicina e Quinolonas tem distribuição em tecidos ósseos. Portanto, não devem ser administrados em gestantes, porque interferem no crescimento ósseo.

Efeitos colaterais/adversos

Distúrbios gastrintestinais

Náusea e vômitos

10-15% dos pacientes apresentam Diarréia Grave: séria restrição ao uso.

Alterações do apetite, anorexia e irritação gástrica.

Colite pseudomembranosa: sua frequência é grande em tratamento com Clindamicina.

Superinfecções

Glossite, Estomatite e Vaginite: crescimento excessivo (superinfecções) de levedura e fungos na cavidade oral, trato gastrintestinal e vagina.

Reações alérgicas de gravidade variável

▪ Reações leves: exantema mobiliforme – ocorre em 10% dos pacientes tratados.

▪ Reações graves:

- Síndrome de Stevens-Johnson: casos graves de eritema multiforme hemorrágico, nos quais o paciente apresenta manifestações simultâneas, como: envolvimento conjuntival fibromembranoso ou papulovesicular, lesões na pele e na boca, febre, leucopenia.

- Dermatite esfoliativa

- Erupções vesiculobolhosas

▪ Respostas alérgicas imediatas:

- Urticária

- Angioedema

- Anafilaxia

Tratamento: deve-se suspender o uso da Clindamicina e administrar anti-histamínico.

Choque anafilático: não é muito comum com o uso de clindamicina.

Tetraciclinas

Descoberto em 1948, produzido por *Streptomyces aureofaciens*. E a partir de dois fármacos naturais foram produzidos os derivados semi-sintéticos.

Exemplos de fármacos:

Cloridrato de tetraciclila e tetracilina → Tetraciclina

Vibramicina → Doxicilina

Minomax → Minociclina

Sua estrutura química é bem diferente da Penicilina. Alterações nos ligantes 2, 5, 6 e 7 altera a farmacocinética do medicamento.

Mecanismo de ação

Age na subunidade 30S dos ribossomos bacterianos inibindo a síntese protéica.

Dessa forma, pode associar aos macrolídeos sem ocorrer inibição. Porém essa associação quase não ocorre pois a tetraciclina tem um espectro de ação muito ampla, sobrepondo-se sobre as Penicilinas, dessa forma, é mais eficaz mas não é muito utilizado atualmente devido ao seu uso indiscriminado.

É mais eficaz contra Gram-positivo do que contra Gram-negativo, mas atua em ambas as bactérias, sendo estas anaeróbias ou aeróbias. Para ação nas gram-positiva o antibiótico de 1ª escolha é a Penicilina.

Pode ter um efeito bacteriostático ou bactericida dependendo da dose.

Uso terapêutico na Odontologia

Seu uso é limitado para o tratamento das infecções orodentais, sendo o medicamento de 4ª escolha. Porém são indicados no caso da GUNA (Gengivite Ulcerativa Necrosante Aguda) caso o paciente seja alérgico a Penicilina. São usados também no tratamento de doenças periodontais que possuem microorganismo resistente aos antibióticos de primeira escolha.

Exemplo: periodontite juvenil causada pelo *Actinobacillus actinomycescomitans*, periodontite avançada, que não tem respostas aos medicamentos de 1ª escolha.

As vantagens da tetraciclina na periodontite é que elas podem ser concentradas várias vezes no líquido gengival, no entanto, estudos mostraram que as cepas se mostram sensíveis em uma concentração 8 vezes maior que a do plasma, por isso a indústria farmacêutica desenvolveu técnicas para fornecimento local de tetraciclina as bolsas periodontais de forma que a droga não produza efeitos sistêmicos.

Isso foi conseguido através de fibras em que vai liberando o medicamento lentamente (fibra ACTSITE). Além dessa fibra existe um gel que é incorporado a doxiciclina ou tetraciclina para ser administrado através de uma seringa no tecido gengival.

O uso da tetraciclina foi seguido para a profilaxia da endocardite bacteriana, mas este uso só é eficaz em caso de infecção pelo AA. Esse medicamento não deve se substituir a Penicilina para esse uso pois vários microorganismos causadores da endocardite são resistentes a tetraciclina.

Farmacocinética

A absorção na administração oral ocorre no trato gastrointestinal.

Perguntas de Farmacologia

1. Qual dos seguintes conjuntos descreve mais adequadamente os **efeitos colaterais** da terapia com **ciclosporina**?

- a) Leucopenia, hipotensão, anemia hemolítica
- b) Nefrotoxicidade e neurotoxicidade
- c) Trombocitopenia
- d) Cistite hemorrágica, hipoglicemia
- e) Aumentos dos imunocomplexos circulantes, arritmias cardíacas

Resolução:

A Ciclosporina é uma droga imunossupressora, isolada do fungo *Tolypocladium inflatum*, habitante do solo. A ciclosporina suprime as reações imunológicas que causam rejeição de órgãos transplantados, reduzindo a probabilidade de rejeição, com a vantagem de não apresentar os efeitos colaterais indesejáveis de outras drogas usadas para esse fim.

Mecanismo de ação: A ciclosporina é um imunomodulador específico com ação na inibição de linfócitos T.

Efeitos colaterais:

- Hiperplasia gengival
- Toxicidade renal relacionado a dose
- Cefaléia, confusão, depressão e convulsões

2. A interleucina-2 pode ser benéfica no tratamento da AIDS, visto que pode:

- a) Ligar-se no vírus HIV, tornando-o mais susceptível a fagocitose.
- b) Ligar-se a receptores de IL-2 nas células imunes responsivas e estimular a produção de células T auxiliares e de células T citotóxicas.
- c) Efetuar a ligação cruzada dos anticorpos na superfície dos mastócitos, resultando em sua desgranulação.
- d) Ativar a cascata do complemento através de sua ligação ao fragmento C5a.

Resolução:

As **interleucinas** são alguns tipos de **proteínas** produzidas principalmente por células T, embora algumas sejam sintetizadas também por macrófagos e células teciduais. As interleucinas possuem várias funções, mas a maioria delas **está envolvida na ativação dos linfócitos e na indução da divisão de outras células**. Estes grupos **são constituintes dos sistemas imunológicos** dos organismos. Cada interleucina atua sobre um grupo limitado e específico de células que expressam receptores adequados para cada interleucina.

A interleucina 2 (IL-2) é uma interleucina que induz a maturação de linfócitos B e maturação de células T.

3. Esquematize o caminho do estímulo nervoso para a indução da dor e a localização dos receptores opióides. Exemplifique duas exceções deste percurso.

Resolução:

Estimulação dos nociceptores seja lá por estímulo mecânico (lesão tecidual), ou por estímulo térmico ou estímulo químico (mediadores) → **liberação de neurotransmissores e ativação nos nociceptores** → desencadeia o **potencial de ação no neurônio primário** pela via aferente → faz **sinapse com o neurônio secundário** no corno dorsal da medula espinal → o neurônio inverte de lado na medula espinal → a **informação segue** para o tálamo → **até chegar no córtex**.

Tipos de receptores opióides estão localizados no **SNC, SNP e músculo liso do trato gastrointestinal**. Os principais receptores são: mu (μ), kappa (κ) e delta (δ).

O percurso pode ser bloqueado no sistema integrativo ou antes do neurônio primário fazer sinapse com o neurônio secundário.

Os **receptores opióides** estão **acoplados a proteína G**, são **receptores com 7 domínios transmembrânicos** que atravessam a membrana plasmática tendo uma porção intra e extra-celular. É a porção intracelular que está ligada a proteína G, responsável pela atividade intracelular.

4. Marque V (verdadeiro) ou F (falso) para as seguintes alternativas. Explique as alternativas falsas.

- a) (F) A aspirina pode ser potenciada com a administração concomitante com anti-ácidos.
- b) (F) Os anti-histaminicos H2 apresentam efeitos sedativos e são cardiotoxicos.
- c) (V) O ácido mefenâmico inibe a fosfolipase A2 e ciclooxigenase.
- d) (F) Durante o início do processo inflamatório são liberados mediadores capazes de ativar os fibroblastos dando início a marginalização dos leucócitos.
- e) (F) A Cox1 e a Cox3 são enzimas constitutivas, enquanto que a expressão de Cox2b é induzida por mediadores do processo inflamatório.
- f) (F) O diclofenaco administrado por via oral tem 90% da droga ativa.

Resolução:

- a) Os antiácidos diminuem a velocidade da absorção da aspirina. Os anti-ácidos vai prejudicar a ação da aspirina, pois eles tem o pH diferente, o antiácido é básico e a aspirina (ácido acetilsalicílico) é ácido. Os antiácido ela nunca vai potencializar a aspirina, mas sim prejudicar na velocidade de absorção.
- b) Os antihistaminicos H2 ou Antagonistas do receptor H2 são um grupo de **fármacos**, que são usados no tratamento de **úlceras** gastrointestinais. Elas possuem efeitos adversos como sonolência, cansaço. Mas não são cardiotoxicos.
- d) No início da inflamação são liberados mediadores que atraem células de defesa (neutrófilo e leucócito) e não fibroblastos.
- e) A Cox1 é constitutiva (função fisiológica) e a Cox3 é induzida por processo inflamatório. A Cox2b realmente ela é induzida por processo inflamatório. E a Cox2a é constitutiva (fisiológica).
- f) O diclofenaco sofre metabolização de 1ª passagem com 50% da droga viável.

5. O acetaminofeno tem todas as seguintes propriedades. Exceto: **Exacerba a gota.**

6. Associe a segunda coluna de acordo com a primeira.

- | | |
|--------------------------|--|
| 1. Histamina | (3) Atração dos leucócitos a célula endotelial |
| 2. Citocina e Quimiocina | (1) Aumento da permeabilidade vascular |
| 3. Integrina | (4) Ativação dos nociceptores |
| 4. Prostaglandina | (2) Substâncias quimiotáticas para leucócitos |
| 5. Troboxanos | (6) Substância derivadas da via lipoxigenase |
| 6. Leucotrienos | (5) Indutor da agregação plaquetária |

7. Todos os empregos listados a seguir referem-se a utilização terapêutica das prostaglandinas naturais ou derivadas sintéticos das prostaglandinas. Exceto:

- a) Aborto
- b) Maturação cervical em mulheres grávidas
- c) Manutenção temporária da potência do ducto arterial em recém-nascido prematuro.
- d) Prevenção de úlcera gástrica causadas pelos agentes antiinflamatórios não esteroidais.
- e) Tratamento de doenças pulmonares obstrutivas crônicas como asma brônquica.

8. Assinale a opção que MELHOR CORRELACIONA as duas colunas:

- | | |
|-----------------------------|--|
| () Naproxeno | Diminui a meia vida da aspirina |
| (X) Anti-ácidos | Velocidade de absorção da aspirina diminuída |
| () Anticoncepcionais orais | Diminui a metabolização dos glicocorticóides |
| () Varfarina | Aumenta a velocidade de distribuição da aspirina |
| () Cetoconazol | Inibe a síntese de salicilatos |

Resolução

- Os antiácido diminuem a velocidade da absorção da aspirina.
- Os anticoncepcionais orais aumentam a meia vida do corticosteróide porque aumenta as globulinas de ligação do glicocorticóides, vão ficar mais tempo lá.
- A aspirina potencia a varfarina, aumento o tempo da formação da protombina.
- O cetoconazol inibe a síntese de corticosteróide.

9. A morfina produz um efeito analgésico devido a:

- Bloqueio do efluxo de potássio no neurônio.
- Aumento no acúmulo de AMPc no neurônio
- Interação com a proteína G no neurônio
- d) Diminuição do cálcio e sódio no interior do neurônio.
- As alternativas b e c estão corretas.

Resolução:

A **morfina** é um **analgésico opióide**. Ela **deprimindo os mecanismos centrais** envolvidos na **nociceção**. Então, ela irá atuar no corno dorsal da medula, onde há receptores para opióides neste local, bem como no tálamo. Com isso, os opióides vão inibir a sinapse, ou seja, o desenvolvimento, a despolarização. O **neurônio aferente primário possui receptores para a ligação com os opióides** (mi, delta e kapa). A **ligação** dos opióides nesses receptores **pode causar uma diminuição da recaptção de Ca e diminuição da liberação de neurotransmissor**. Isso ocorre porque eles permitem que o impulso nervoso não seja passado para o neurônio secundário, porque assim, não irá ocorrer a despolarização, pois para que isto ocorra é necessário um aumento da condutância de Ca e Na. A ativação dos receptores opióides causa um aumento da condutância de potássio. Com isso, nós não temos despolarização.

10. Quais das seguintes afirmações sobre o **Fentanil** é verdadeira:

- Não produz depressão respiratória
- Produzem anestesia e analgesia
- Não produz constipação
- Podem ser utilizado na gravidez
- e) nenhuma das respostas anteriores.

Resolução:

O **fentanil** é um fármaco do grupo dos opióides, que é usado no tratamento da dor. Tem ações semelhantes à morfina.

O fentanil por via intravenosa é **usado extensivamente para anestesia e como analgésico**, sobretudo em procedimentos no bloco operatório e em unidades de cuidados intensivos. É administrado frequentemente em associação com um benzodiazepínico, como o midazolam ou o diazepam para sedação em procedimentos endoscópicos, radiológicos ou dentários.

- É usado no tratamento da dor crônica em casos de câncer. Especialmente se o doente já desenvolveu tolerância aos opióides. Autores defendem que não há opióide mais potente que o Fentanil no controlo da dor oncológica o que o torna numa primeira escolha para estas situações clínicas.
- Dor aguda grave
- Anestesia como adjuvante de anestésico mais potente.
- É por vezes usado como droga ilegal de abuso. Efeito semelhante à heroína.
- Administra-se geralmente por via parentérica, podendo também ser intradérmica ou através de aerossóis.

Comparações com a morfina:

- É 100 vezes mais potente, mas é naturalmente usado em doses 100 vezes menores, portanto o efeito é semelhante.
- Tem um início de ação mais rápido do que a morfina, e uma menor meia-vida.
- É ideal para administração pelo próprio doente (através de uma bomba especial com um botão), que pode administrar em resposta às dores flutuantes da doença crônica.
- Os efeitos secundários surgem com menor intensidade.
- É geralmente utilizada em doentes com dor estável e controlada anteriormente com outro opióide potente (ex.: morfina).

11. Um paciente chega em seu consultório queixando-se de uma dor no primeiro molar. Realizando uma anamnese mais precisa você desconfia de um abscesso periapical. O paciente é asmático e faz uso de bloqueador β 2. Quais dos AINES abaixo são contra-indicados. Porque?

- a) Aspirina
- b) Ibuprofeno
- c) Paracetamol
- d) Diclofenaco
- e) Celecoxibe

Resolução: A aspirina provoca broncoconstrição.

12. Quais os principais efeitos colaterais dos antiinflamatórios não esteroidais que não são específicos para Cox2.

Resolução:

Ácido acetilsalicílico: gastrite e dificuldade respiratória, pois a aspirina inibe principalmente a Cox1, que é responsável pela produção de prostaglandina E2 que protege a mucosa gástrica e causa broncoconstrição. Em paciente asmático deve evitar o seu uso. Podem causar também lesão renal e induzir a hiperglicemia.

Acetaminofeno: o paracetamol pode causar hepatotoxicidade e lesão renal grave.

13. Os efeitos farmacológicos do ácido acetilsalicílico incluem:

- a) Uma diminuição da temperatura corporal.
- b) A indução da agregação plaquetária.
- c) O alívio da dor pelo estímulo da síntese de prostaglandina.
- d) A eficácia como agentes antiinflamatórios é igual aquela do acetaminofeno.
- e) Produz menos irritação gástrica do que os demais salicílicos.

14. Qual dos seguintes **opióides** apresenta um **metabólito com atividade analgésica**:

- a) Naloxana
- b) Meperidina
- c) Propoxifeno
- d) **Morfina**
- e) Fentanil

15. Um homem de 74 anos de idade apresenta hipertensão moderada... (é um texto que não dá pra ler) a resposta correta será:

- a) Inibição da cox2 pelo... também não dá pra ler.

16. Um homem de 27 (?) anos ... (é um texto que não dá pra ler). Quais dos seguintes elementos não ...(não sei o q...) diminuição:

- e) Ácido úrico.

17. A dexametasona:

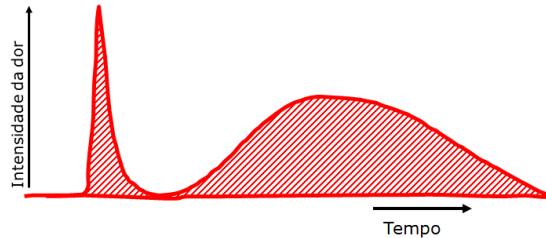
→ d) Apresenta a maioria dos efeitos colaterais indesejáveis do cortisol.

Resolução:

A **dexametasona** é um medicamento pertencente à classe dos corticosteróides, atuando no controle da velocidade de síntese de proteínas.

O efeito principal deste medicamento é a profunda alteração promovida na resposta imune linfocitária, devido à ação antiinflamatória e imunossupressora, podendo prevenir ou suprimir processos inflamatórios de várias naturezas.

18. Comente o gráfico



Resolução:

No 1º tempo representa uma dor aguda, pois a dor foi bem intensa.

A dor ela rápida. É pontada e bem localizada.

Tem condução rápida (12-30 m/s) devido a condução nas fibras Aδ (mielinizada)

Apresenta um alto limiar de percepção.

O Nociceptor é unimodais

No 2º tempo representa uma dor crônica, a dor é contínua e de baixa intensidade.

É mal localizada e difusa.

Tem condução lenta devido as fibras C (amielinizada)

Nociceptores polimodais

Observação: Na dor aguda vai haver a estimulação tanto das fibras A como da fibras C. Contudo, a resposta que vai chegar primeiro ao SNC é a da fibra A, pois a velocidade de despolarização vai ser mais rápida (devido a presença de mielina).

19. Porque o acetaminofeno (paracetamol) tem ação antipirética e analgésica e quase não tem ação antiinflamatória?

Resolução:

Porque o paracetamol é medicamento específico para a Cox3, encontrada principalmente no cérebro. **Seu mecanismo de ação é inibir a Cox3.**

A febre é induzida pela prostaglandina a nível central e acetaminofeno tem pouca atividade antiinflamatória por não possuir atividade em locais com alta concentração de piroxidases como ocorre no processo inflamatório.

20. Porque tem que prescrever o uso antiinflamatório esteroideal no período da manha?

Resolução:

Quando for prescrever glicocorticóide tem que prescrever no período da manha **por ser o período de pico da produção de glicocorticóide**. Se prescrever antiinflamatório esteroideal pro paciente, o **hipotálamo vai perceber** que já tem **glicocorticóide** no organismo **então vai produzir menos pra chegar no pico** e durante o período da tarde decair pra de manha novamente ocorrer a produção. **Se prescrever o glicocorticóide no período da tarde onde o glicocorticóide já esta decaindo, ele vai subir novamente e quando chegar no período da manha o hipotálamo vai ver que não precisa produzir cortisol porque já esta com pico elevado e durante uma semana ou um mês a supra renal não vai trabalhar porque toda vez de manha o hipotálamo vai perceber que o glicocorticóide ainda ta elevado**, não precisa produzir e ai **induz a atrofia da supra renal** do paciente, por isso que é aconselhável a prescrever glicocorticóide pela manha porque o hipotálamo tem um sensor que controla essa produção e fisiologicamente falando durante o período da tarde até a noite e o período em que o cortisol tem que estar diminuído para no período da manha novamente ocorrer a produção.

21. Um estudante de Odontologia de 22 anos de idade deve fazer uma apresentação diante de seus colegas de classe. Sente-se muito ansioso e relata que, numa apresentação anterior, a sudorese e as palpitações que acompanharam o medo do palco foram tão intensas que ele foi incapaz de concluir a sua apresentação. Qual dos seguintes fármacos pode aliviar seus sintomas sem produzir sonolências e porque?

- a) Alprazolam
- b) Zaleplon
- c) Hidrato de Cloral
- * d) Propanolol
- e) Diazepam

Resolução:

É um fármaco anti-hipertensivo indicado para o tratamento e prevenção do infarto do miocárdio, da angina e de arritmias cardíacas. Pode ser utilizado associado ou não à outros medicamentos para o tratamento da hipertensão. É um bloqueador-beta adrenérgico.

Este fármaco compete, de forma específica, com agentes estimuladores de receptores b-adrenérgicos, pelos receptores disponíveis. Quando o acesso aos sítios receptores b-adrenérgicos é bloqueado pela ação deste medicamento, as respostas cronotrópicas, inotrópicas, e vasodilatadora do estímulo b-adrenérgico são proporcionalmente diminuídas. diminui a frequência cardíaca e a pressão arterial.

22. Um homem de 54 anos de idade portador da Síndrome de Down, agitado, tem que ser submetido a exodontia total. Qual dos seguintes fármacos tem mais probabilidade de produzir a anestesia desejada e amnésia anterógrada?

- a) Buspirona
- b) Zolpidem
- * c) **Midazolam**
- d) Clonidiazepóxido
- e) nenhuma das respostas anteriores.

Resolução:

O midazolam à semelhança do diazepam, faz parte da classe dos benzodiazepínicos. Seu principal mecanismo de ação é nos receptores gabarérgicos aumentando a permeabilidade neuronal aos íons cloretos, colocando a célula em um estado de hiperpolarização. Seus principais efeitos são ansiólise, relaxamento muscular, amnésia e em altas doses pode causar hipnose. As principais vias de administração são a oral, intramuscular e endovenosa. Muito utilizado como pré-anestésico. Pode ser utilizado como agente hipnótico em anestesia geral. É uma droga muito utilizada como sedativo em cirurgias extensivas.

23. O **carbonato de lítio** apresenta todas as características abaixo. Exceto:

- * a) tem uma ação sedativa geral semelhante aquelas dos derivados da fenotiazinas.
- b) pode induzir tremores e diabetes insípido-nefrotóxicas.
- c) é útil no tratamento de distúrbios afetivos bipolares.
- d) tem um baixo índice terapêutico e as concentrações séricas ou plasmáticas devem ser determinadas para propiciar o emprego seguro da droga.
- e) tende a acumular em pacientes mantidos e com diuréticos, produzindo uma depressão significativa de Na.

24. Descreva resumidamente as etapas do processo inflamatório.

25. Um paciente de 27 anos de idade apresenta-se com depressão reativa após a morte accidental de um parente próximo. O paciente é submetido a tratamento como um antidepressivo tricíclico. Qual dos efeitos adversos NÃO é derivado deste tipo de medicamentos?

- a) Boca seca
- b) Sedação
- c) Hipotensão
- * d) Alopecia
- e) Nenhuma das alternativas anteriores.



26. Mecanismo de ação dos anestésicos gerais (Óxido nitroso).

27. Fazer a prescrição do diazepam para o controle da ansiedade. Descreva corretamente no tipo de receituário para esta droga.

28. Com relação aos **antidepressivos tricíclicos**. Não podemos afirmar que:

- a) produz efeitos colaterais por ação anti-histaminérgica, anti-alfa-adrenérgica e anticolinérgica.
- * b) A melhora clínica é observada tão logo é iniciado o tratamento.
- c) Podem causar efeitos colaterais graves como arritmias interventriculares, devendo ser empregados com cautelas em pacientes portadores de cardiopatias.
- d) São agentes de escolhas para o tratamento da depressão e outras condições neuropatogênicas.
- e) Inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina.

29. Qual dos seguintes antagonistas dos receptores H1 (anti-histamínicos) NÃO causa efeito colinérgico?

- a) Hidrocizina
- b) Difenhidramina
- c) Fexofenadina
- d) Prometazina
- e) Tripelenamina

30. Como é terminada a ação de um agonista colinérgico.

31. O bloqueador neuromuscular despolarizante mais comumente utilizado em anestesia geral é o: **Succinilcolina**.

32. Os anestésicos tópicos mais comumente utilizados em odontologia são: Benzocaína e Lidocaína.

33. Das variadas formulações de anestésicos associadas a vasoconstritores, a melhor indicação para cardiopatas é: Buopressin (prilocaína + felipressina). A felipressina irá atuar de modo que não ocorra os efeitos de aumento da pressão arterial.

34. Anestésico utilizado em gestante é: Lidocaína.

35. Anestésico utilizado em idoso: bupivacaína.

36. Os principais efeitos tóxicos sistêmicos associados aos anestésicos locais são: convulsões, depressão respiratória e hipotensão cardiovascular.

37. Paciente apresenta processo infeccioso, aplicou 4 tubetes de lítio (pKa 7,8) + adrenalina 1:000000 que não surtiu efeito. O insucesso da anestesia é devido:

- A baixa concentração do anestésico no local de administração, uma vez que a inflamação aumenta a vascularização tecidual, favorecendo a absorção do anestésico local.
- Alteração do pH tecidual de neutro para ácido, resultante de produtos da inflamação, que diminui a formação de molécula de anestésico local não ionizado e reduz a captação neuronal de anestésico local.

Caiu na prova sub de 2010:

38. Quais são medicamentos ativadores dos receptores muscarinico e nicotínicos.
39. Gliseofulvina: tempo de ação
40. Receptores dos ansiolíticos
41. Duração dos ansiolíticos
42. Diferenciar anticoagulante de antitrombolíticos.